

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Salah BOUBNIDER Constantine 3

Faculté de Médecine

Département de Médecine



**ARRÊT DE L'IMATINIB ET SUIVI MOLÉCULAIRE
DANS LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE**

Première expérience en Algérie

THÈSE

**Présentée pour l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales
en Hématologie**

**Par
Djaafer LAMARA
Maitre-assistant en Hématologie**

**Année Universitaire
2021-2022**

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Salah BOUBNIDER Constantine 3

Faculté de médecine de Constantine

Département de médecine



N° de Série :

N° d'Ordre :

**ARRÊT DE L'IMATINIB ET SUIVI
MOLÉCULAIRE DANS LA LEUCÉMIE
MYÉLOÏDE CHRONIQUE**

Première expérience en Algérie

THÈSE

**Présentée pour l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales
en Hématologie**

Par

Djafer LAMARA

Maitre-Assistant en Hématologie

Devant le jury composé de

.....	Président	Professeur	Université
Mahdia SAIDI	Directrice	Professeur	Université Batna
.....	Examineur	Professeur	Université
.....	Examineur	Professeur	Université

Année universitaire
2021-2021

REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce travail

A la mémoire de mon père

A ma très chère mère pour son amour et son sacrifice.

A mes frères et sœurs pour leur soutien indéfectible.

A mes confrères et consœurs pour leurs conseils et leur amitié.

A ma femme et mes enfants : Mohamed Abdelaziz, Youcef Abdelhakim et Nour Elyakine.

A tous les patients atteints de leucémie myéloïde chronique.

A tous ceux qui me sont chers

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	I
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	IX
1. Liste des figures.....	IX
2. Liste des tableaux.....	XI
LISTE DES ABREVIATIONS	XIII
RESUME	XVI
ABSTRACT	XVII
ملخص.....	XVIII
INTRODUCTION	1
PROBLEMATIQUE	3
PARTIE THEORIQUE	4
CHAPITRE 1 : PRESENTATION DE LA LMC.....	5
I. DEFINITION	5
II. HISTORIQUE.....	5
III. EPIDEMIOLOGIE.....	7
1. Epidémiologie descriptive	7
A. Incidence	7
B. Prévalence	7
C. Age.....	7
D. Sexe	7
2. Epidémiologie analytique	7
IV. PHYSIOPATHOLOGIE.....	8
1. Chromosome Philadelphie	8
2. Gène ABL et sa protéine	9
3. Gène BCR et sa protéine :.....	11
4. Gène chimérique BCR-ABL et sa protéine	13
5. Conséquences cellulaires (oncogénèse de BCR-ABL).....	15
A. Activation constitutive des voies de signalisation mitotique	15
B. Inhibition de l'apoptose	16
C. Altération des propriétés d'adhésion.....	16
D. Instabilité génomique.....	16
V. DIAGNOSTIC POSITIF	18

1.	Circonstances de découverte	18
2.	Examen clinique	18
3.	Examens complémentaires	19
A.	Hémogramme.....	19
B.	Myélogramme	19
C.	Examens cytogénétiques.....	20
D.	Biologie moléculaire : techniques PCR.....	22
E.	Autres examens.....	24
VI.	EVALUATION PRONOSTIQUE.....	25
1.	Scores pronostiques	25
A.	Score de Sokal	25
B.	Score de Hasford	25
C.	Score de Gratwohl.....	25
D.	Score d'EUTOS (European Treatment and Outcome Study)	26
E.	Score ELTS (Eutos Long Term Survival).....	26
2.	Valeur des anomalies cytogénétiques.....	26
VII.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	27
1.	Lors de la phase chronique.....	27
A.	Hyperleucocytoses réactionnelles ou réactions leucémoïdes	27
B.	Autres SMP Ph1 négatifs	27
C.	Syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques (SMP/SMD)	28
2.	Lors de la phase aiguë	28
VIII.	FORMES CLINIQUES.....	28
1.	LMC sans chromosome Philadelphie.....	28
2.	LMC à polynucléaires neutrophiles	29
3.	Formes avec hyperplaquettose	29
4.	Formes à éosinophiles et formes à basophiles	29
5.	Formes d'emblée acutisées.....	29
IX.	EVOLUTION.....	30
1.	Phase chronique.....	30
2.	Phase d'accélération	30
3.	Phase blastique.....	31
X.	COMPLICATIONS.....	32
1.	Leucostase	32

2.	Thromboses	32
3.	Hémorragies	33
4.	Crise de goutte et précipitations uratiques dans les voies urinaires	33
5.	Infarctus splénique	33
CHAPITRE 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA LMC		34
I.	HISTORIQUE.....	34
II.	INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE (ITK)	35
1.	ITK de première génération : Imatinib (Glivec®, Novartis).....	36
A.	Structure.....	36
B.	Mécanisme d'action	36
C.	Efficacité	37
D.	Pharmacocinétique	37
E.	Posologie	37
F.	Optimisation de la dose d'imatinib	38
2.	ITK de deuxième génération	38
A.	Dasatinib (Sprycel®, Bristol-Meyers Squibb)	38
B.	Nilotinib (Tasigna®, Novartis)	39
C.	Bosutinib (Bosulif®, Pfizer)	40
3.	ITK de troisième génération : Ponatinib (Iclusig®, Ariad).....	41
4.	Médicaments génériques.....	42
III.	NOUVEAUX TRAITEMENTS ET NOUVELLES STRATEGIES	42
1.	Inhibiteurs allostériques.....	42
2.	Association Interféron-ITK.....	43
3.	Pioglitazone	43
4.	Omacetaxine.....	44
5.	Immunothérapie.....	44
IV.	RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES.....	45
1.	Prise en charge thérapeutique de la LMC en phase chronique	45
A.	En première ligne	45
B.	En deuxième ligne	46
2.	Prise en charge thérapeutique de la LMC en phase accélérée ou en phase blastique	46
3.	ITK et conception.....	47
V.	DEFINITION DES REPONSES ET OBJECTIFS DU TRAITEMENT	49
1.	Définition des réponses.....	49

2.	Objectifs du traitement	50
VI.	SUIVI DU PATIENT ET SURVEILLANCE DE LA REPONSE AU TRAITEMENT	51
VII.	INTOLERANCE AUX ITK	52
1.	Effets secondaires	52
A.	Imatinib	52
B.	Dasatinib.....	53
C.	Nilotinib	53
D.	Bosutinib.....	53
E.	Ponatinib	54
2.	Gestion des effets secondaires.....	54
VIII.	RESISTANCE AUX ITK	55
1.	Mécanismes de résistance	55
2.	Gestion des résistances	56
	CHAPITRE 3 : ARRET DES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE	57
I.	CONTEXTE ET INTERET.....	57
II.	ARRET DE L'IMATINIB	60
1.	Etude STIM1	60
2.	Etude TWISTER	61
3.	Etude A-STIM.....	61
4.	Etude STIM 2	62
5.	Etude KID	62
6.	Etude EURO-SKI	63
7.	Autres études	64
III.	ARRET DES ITK DE DEUXIEME GENERATION	65
IV.	AUTRE APPROCHE (DÉSESCALADE THERAPEUTIQUE).....	66
V.	DEUXIEME TENTATIVE D'ARRET DES ITK.....	67
1.	Etude RESTIM	67
2.	Etude TRAD.....	68
VI.	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	69
VII.	RECOMMANDATIONS D'ARRET DES ITK DANS LA PRATIQUE CLINIQUE.....	71
1.	Opinion des experts.....	71
2.	Recommandations de l'ESMO	72
3.	Recommandations du NCCN	73
4.	Recommandations du Fi-LMC	74

5. Recommandations de l'ELN.....	75
PARTIE PRATIQUE.....	76
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	77
1. Objectif principal	77
2. Objectifs secondaires	77
II. MATERIEL ET METHODES	78
1. Type et lieu de l'étude.....	78
2. Durée de l'étude.....	78
3. Population étudiée.....	78
A. Taille de l'échantillon.....	78
B. Critères d'inclusion.....	78
C. Critères de non inclusion.....	79
D. Critères d'exclusion	79
4. Recueil des données et consentement éclairé.....	79
5. Variables recueillies.....	79
A. Eléments diagnostiques	79
B. Eléments pronostiques.....	81
C. Bilan pré-thérapeutique	82
D. Traitement par imatinib	82
E. Suivi sous traitement.....	82
6. Surveillance après l'arrêt de l'imatinib.....	83
7. Critères d'évaluation	84
A. Critères principaux	84
B. Critères secondaires	84
8. Analyse statistique	85
9. Considérations éthiques.....	86
III. RESULTATS.....	87
1. Schéma de l'étude	87
2. Caractéristiques générales de la population étudiée.....	88
A. Service d'origine	88
B. Age.....	88
C. Sexe	89
D. Tranches d'âge et sexe	89
E. Domaine professionnel	90

F.	Comorbidité.....	90
G.	Année de diagnostic	91
3.	Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic.....	91
A.	Circonstances de découverte	91
B.	Etat général	92
C.	Examen physique initial.....	92
4.	Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic	93
A.	Hémogramme.....	93
B.	Myélogramme	93
C.	Caryotype	94
D.	FISH.....	94
E.	Biologie moléculaire	94
5.	Diagnostic positif.....	95
6.	Classification des patients selon le score pronostic	95
A.	Score de Sokal	95
B.	Score EUTOS	95
C.	Score ELTS.....	96
7.	Bilan pré-thérapeutique.....	96
A.	Glycémie.....	96
B.	Bilan rénal et hépatique	97
8.	Traitement, réponse et tolérance	97
A.	Traitement par hydroxycarbamide (Hydrea®)	97
B.	Traitement par imatinib	97
C.	Durée de traitement par imatinib	98
D.	Réponse hématologique et cytogénétique	98
E.	Réponse moléculaire	98
F.	Durée de la réponse moléculaire profonde (DMR).....	99
G.	Profondeur de la DMR avant l'arrêt	100
H.	Toxicité clinique avant l'arrêt du traitement	101
I.	Toxicité biologique avant l'arrêt du traitement	101
9.	Arrêt de l'imatinib et suivi moléculaire	103
A.	Année de l'arrêt.....	103
B.	Durée de suivi post-arrêt.....	103
C.	Rémission sans traitement (TFR).....	104

D.	Incidence cumulée des taux de TFR	105
E.	Rechute moléculaire.....	106
F.	Récupération de la réponse après la rechute moléculaire	108
G.	Syndrome de sevrage à l'imatinib (IMWS).....	108
H.	Effets secondaires graves	109
I.	Economie de la santé	109
10.	Évaluation de la TFR selon les différents facteurs pronostiques en analyse uni-variée	110
A.	Impact de l'âge	110
B.	Impact du sexe	111
C.	Impact du score pronostique de Sokal (27 malades évaluables).....	112
D.	Impact du score pronostique EUTOS (27 malades évaluables).....	113
E.	Impact du score pronostique ELTS (27 malades évaluables)	114
F.	Impact de la durée de traitement par imatinib.....	115
G.	Impact de la durée de la DMR.....	116
H.	Impact de la profondeur de la DMR avant l'arrêt	117
I.	Impact du syndrome de sevrage (IMWS).....	118
11.	Evaluation de la TFR selon les différents facteurs pronostiques en analyse multi-variée..	119
A.	A 6 mois	119
B.	A 12 mois.....	120
C.	A 18 mois.....	121
12.	Devenir des patients.....	122
13.	Courbes de survie	123
A.	Survie globale (SG).....	123
B.	Survie sans progression (SSP).....	123
C.	Survie sans rechute moléculaire (SSRM).....	123
IV.	DISCUSSION	129
1.	Comparaison des caractéristiques épidémiologiques.....	129
A.	Age.....	129
B.	Sexe	129
C.	Profession	130
2.	Comparaison des caractéristiques cliniques	130
3.	Comparaison des caractéristiques biologiques.....	131
4.	Comparaison selon la classification pronostique	132
5.	Comparaison des résultats thérapeutiques	133

A.	Traitement par hydroxycarbamide (Hydrea®)	133
B.	Traitement par imatinib	133
C.	Durée de traitement par imatinib	134
D.	Réponse hématologique complète	135
E.	Réponse cytogénétique et moléculaire.....	135
F.	Durée de la DMR	135
G.	Toxicité clinique.....	136
H.	Toxicité biologique	137
6.	Comparaison des résultats après l'arrêt de l'imatinib	138
A.	Durée de suivi post-arrêt.....	138
B.	Rémission sans traitement (TFR).....	138
C.	Rechute moléculaire.....	139
D.	Réintégration de la réponse après la réintroduction du traitement.....	140
E.	Effets secondaires	141
7.	Comparaison des résultats de l'évaluation des facteurs prédictifs au maintien de la TFR.....	142
8.	Comparaison des courbes de survie sans rechute moléculaire	143
A.	SSRM selon l'âge.....	146
B.	SSRM selon le sexe	146
C.	SSRM selon le score de Sokal	147
D.	SSRM selon le score EUTOS.....	148
E.	SSRM selon le score ELTS	148
F.	SSRM selon la durée de traitement par imatinib	148
G.	SSRM selon la durée de la DMR	149
H.	SSRM selon la profondeur de la DMR	149
I.	SSRM selon le syndrome de sevrage (IMWS).....	150
9.	Economie de la santé	150
V.	AVANTAGES ET LIMITES DE L'ETUDE.....	151
1.	Points forts	151
2.	Points faibles	152
VI.	CONCLUSION, PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS.....	153
1.	Conclusion	153
2.	Perspectives et recommandations.....	154
	BIBLIOGRAPHIE.....	156
	LISTE DES ANNEXES	172

TABLE DES ILLUSTRATIONS

1. Liste des figures

Figure 1: La translocation réciproque t(9;22).....	9
Figure 2: Représentation schématique du gène ABL	9
Figure 3: Représentation schématique de la protéine ABL.....	10
Figure 4: A. Les domaines tyrosines kinases d'ABL. B. La protéine ABL et son activation	11
Figure 5: Représentation schématique du gène BCR.....	12
Figure 6: Représentation schématique de la protéine BCR	12
Figure 7: Différents gènes de fusion BCR-ABL1 et leurs protéines résultantes	14
Figure 8: Protéine BCR-ABL	14
Figure 9: Passage de la conformation inactive à active de la protéine de fusion BCR-ABL	15
Figure 10: Voies de signalisation et pouvoir oncogénique de la TK BCR-ABL	17
Figure 11: Frottis sanguin d'une LMC.....	19
Figure 12: Frottis médullaire d'une LMC.....	20
Figure 13 : Caryotype médullaire montrant le chromosome Philadelphie (ph1)	21
Figure 14: Réarrangement BCR-ABL (cellule normale et cellules LMC)	22
Figure 15: Exemple d'électrophorèse des produits d'amplification après RT-PCR.....	23
Figure 16: Corrélacion entre le nombre de cellules leucémiques et l'expression de BCR-ABL.....	24
Figure 17: Mécanisme d'action des ITK.....	36
Figure 18: Représentation des sites d'actions des ITK et inhibiteurs allostériques.....	43
Figure 19: Changement de paradigme dans la prise en charge de la LMC	59
Figure 20: le taux de TFR après arrêt de l'Imatinib en fonction du temps dans l'étude STIM1.....	60
Figure 21 : Répartition selon le service d'origine	88
Figure 22: Répartition selon les tranches d'âge	88
Figure 23 : Répartition selon le sexe	89
Figure 24: Répartition selon les tranches d'âge et le sexe.....	89
Figure 25: Répartition selon le domaine professionnel	90
Figure 26 : Répartition selon l'année de diagnostic.....	91
Figure 27: Répartition selon l'état général.....	92
Figure 28 : Répartition selon les signes physiques.....	92
Figure 29 : Répartition selon le score de Sokal	95
Figure 30 : Répartition selon le score EUTOS.....	96
Figure 31 : Répartition selon le score ELTS	96
Figure 32 : Répartition selon la glycémie initiale	97
Figure 33 : Répartition selon la durée de traitement par imatinib	98
Figure 34 : Répartition selon le nombre de PCR quantitatives réalisées	99
Figure 35 : Répartition selon la durée de la DMR	100
Figure 36 : Répartition selon la profondeur de la DMR avant l'arrêt.....	100
Figure 37 : Répartition selon la toxicité clinique avant l'arrêt.....	101
Figure 38: Répartition selon la toxicité biologique avant l'arrêt.....	101

Figure 39 : Répartition selon la durée de suivi post-arrêt.....	103
Figure 40 : Répartition selon la TFR à 6 mois	104
Figure 41: Répartition selon la TFR à 12 mois	104
Figure 42 : Répartition selon la TFR à 18 mois	105
Figure 43 : incidence cumulée du taux de TFR.....	105
Figure 44 : incidence cumulée de rechute moléculaire	106
Figure 45 : Répartition selon le délai de survenue de la rechute moléculaire.....	106
Figure 46 : Répartition selon le taux du transcrit BCR-ABL à la rechute moléculaire	107
Figure 47: Répartition des rechutes moléculaires selon les scores pronostiques	107
Figure 48 : Répartition selon la réponse moléculaire à 6 mois de la reprise du traitement post-rechute	108
Figure 49: Répartition selon le syndrome de sevrage.....	109
Figure 50: Répartition selon le type de réponse perdue lors de la rechute.....	109
Figure 51 : Répartition des patients selon leur devenir	122
Figure 52 : Survie sans rechute moléculaire à 39 mois	123
Figure 53 : Survie sans rechute moléculaire selon l'âge	124
Figure 54 : Survie sans rechute moléculaire selon le sexe	124
Figure 55: Survie sans rechute moléculaire selon le score de Sokal	125
Figure 56 : Survie sans rechute moléculaire selon le score EUTOS.....	125
Figure 57 : Survie sans rechute moléculaire selon le score ELTS	126
Figure 58 : Survie sans rechute moléculaire selon la durée de traitement par imatinib	126
Figure 59 : Survie sans rechute moléculaire selon la durée de la DMR	127
Figure 60 : Survie sans rechute moléculaire selon la profondeur de la DMR avant l'arrêt	127
Figure 61: Survie sans rechute moléculaire selon la survenue ou non d'un syndrome de sevrage ...	128
Figure 62: Survie sans rechute moléculaire dans notre étude.....	144
Figure 63: Survie sans rechute moléculaire dans l'étude EURO-SKI	145
Figure 64: Survie sans rechute moléculaire dans l'étude KID	145
Figure 65: Survie sans rechute moléculaire selon l'âge dans l'étude ISAV	146
Figure 66: Survie sans rechute moléculaire dans l'étude STIM1.....	147
Figure 67: Survie sans rechute moléculaire selon le score de Sokal dans l'étude STIM1	147
Figure 68: Survie sans rechute moléculaire selon la durée de traitement par imatinib dans la série STIM1.....	148
Figure 69 : Survie sans rechute moléculaire selon la profondeur de la DMR dans la série JALSG.....	149
Figure 70: Survie sans rechute moléculaire selon le syndrome de sevrage dans l'étude KID	150

2. Liste des tableaux

Tableau 1: Critères clinico-biologiques définissant les phases accélérée et blastique de la LMC	32
Tableau 2: ITK recommandé en cas de mutation du BCR-ABL	46
Tableau 3: Définition des réponses aux ITK selon ELN 2013	49
Tableau 4: Définition des réponses aux ITK selon le NCCN 2018	50
Tableau 5: Définition des réponses moléculaires profondes en RT-qPCR.	51
Tableau 6: Définitions des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires (ELN 2013) ...	52
Tableau 7: Gestion des effets secondaires (recommandations ELN)	55
Tableau 8: Récapitulatif des résultats obtenus lors des principales études d'arrêt de l'imatinib	65
Tableau 9: Récapitulatif des résultats obtenus lors des études d'arrêt des ITK2	66
Tableau 10: Criteria to guide selection of patients suitable for a TFR attempt (Hughes and al)	72
Tableau 11: Patient selection criteria for TFR (Fi-LMC)	74
Tableau 12: Monitoring during the treatment-free phase (Fi-LMC)	74
Tableau 13: Monitoring of relapsing patients (Fi-LMC)	75
Tableau 14 : Répartition selon la comorbidité	90
Tableau 15 : Répartition selon les circonstances de découverte	91
Tableau 16 : Données de l'hémogramme	93
Tableau 17 : Répartition selon le myélogramme	93
Tableau 18 : Répartition selon le caryotype	94
Tableau 19 : Répartition selon la FISH	94
Tableau 20 : Répartition selon la biologie moléculaire	94
Tableau 21 : Répartition selon le moyen de diagnostic positif	95
Tableau 22: Répartition selon le bilan rénal et hépatique	97
Tableau 23 : Répartition selon le nombre de contrôles moléculaires réalisés à différents délais	99
Tableau 24 : Résumé des caractéristiques des patients	102
Tableau 25 : Répartition selon l'année de recrutement	103
Tableau 26: Impact de l'âge sur la TFR à 6 mois	110
Tableau 27 : Impact de l'âge sur la TFR à 12 mois	110
Tableau 28 : Impact de l'âge sur la TFR à 18 mois	111
Tableau 29 : Impact du sexe sur la TFR à 6 mois	111
Tableau 30 : Impact du sexe sur la TFR à 12 mois	111
Tableau 31 : Impact du sexe sur la TFR à 18 mois	111
Tableau 32 : Impact du score de Sokal sur la TFR à 6 mois	112
Tableau 33 : Impact du score de Sokal sur la TFR à 12 mois	112
Tableau 34 : Impact du score de Sokal sur la TFR à 18 mois	112
Tableau 35 : Impact du score EUTOS sur la TFR à 6 mois	113
Tableau 36 : Impact du score EUTOS sur la TFR à 12 mois	113
Tableau 37 : Impact du score EUTOS sur la TFR à 18 mois	113
Tableau 38 : Impact du score ELTS sur la TFR à 6 mois	114
Tableau 39 : Impact du score ELTS sur la TFR à 12 mois	114
Tableau 40 : Impact du score ELTS sur la TFR à 18 mois	114
Tableau 41 : Impact de la durée de traitement par imatinib sur la TFR à 6 mois	115
Tableau 42 : Impact de la durée de traitement par imatinib sur la TFR à 12 mois	115

Tableau 43 : Impact de la durée de traitement par imatinib sur la TFR à 18 mois	115
Tableau 44 : Impact de la durée de la DMR sur la TFR à 6 mois	116
Tableau 45 : Impact de la durée de la DMR sur la TFR à 12 mois	116
Tableau 46 : Impact de la durée de la DMR sur la TFR à 18 mois	116
Tableau 47 : Impact de la profondeur de la DMR avant arrêt sur la TFR à 6 mois	117
Tableau 48 : Impact de la profondeur de la DMR avant arrêt sur la TFR à 12 mois	117
Tableau 49 : Impact de la profondeur de la DMR avant arrêt sur la TFR à 18 mois.....	117
Tableau 50: Impact du syndrome de sevrage sur la TFR à 6 mois	118
Tableau 51 : Impact du syndrome de sevrage sur la TFR à 12 mois.....	118
Tableau 52 : Impact du syndrome de sevrage sur la TFR à 18 mois.....	118
Tableau 53 : Impact des différents facteurs sur la TFR à 6 mois.....	119
Tableau 54 : Impact des différents facteurs sur la TFR à 12 mois.....	120
Tableau 55 : Impact des différents facteurs sur la TFR à 18 mois.....	121
Tableau 56: Comparaison de l'âge et du sexe entre les différentes séries.....	130
Tableau 57: Comparaison des caractéristiques cliniques entre les différentes séries	131
Tableau 58: Comparaison des caractéristiques hématimétriques entre les différentes séries.....	131
Tableau 59: Comparaison des données des scores pronostiques entre les différentes séries	133
Tableau 60: Comparaison du pré-traitement par hydréa et interféron α entre les séries	134
Tableau 61: Comparaison de la durée de traitement par imatinib entre les séries	134
Tableau 62: Comparaison de la durée médiane de DMR entre les séries	136
Tableau 63 : Comparaison de la toxicité clinique à l'imatinib entre les séries	137
Tableau 64 : Comparaison de la toxicité biologique à l'imatinib entre les séries	137
Tableau 65 : Comparaison de la durée de suivi post-arrêt d'imatinib entre les séries.....	138
Tableau 66: Comparaison des taux de TFR entre les séries	139
Tableau 67: Comparaison des taux de rechute entre les séries	140
Tableau 68: Comparaison des taux et délais de reprise de la réponse moléculaire post-rechute entre les séries	141
Tableau 69: Comparaison des effets secondaires entre les séries.....	142
Tableau 70: Comparaison des facteurs prédictifs associés au maintien de TFR selon les séries.....	143
Tableau 71: Comparaison des survies sans rechute moléculaire entre les séries	144
Tableau 72: Comparaison selon les économies réalisées entre les séries	150

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : acide aminé
ABL : abelson leukemia virus
ADN : acide désoxyribonucléique
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : autorisation de mise sur le marché
ARNm : acide ribonucléique messenger
ATP : adénosine triphosphate
BCR : break point cluster région
BOM : biopsie ostéo-médullaire
CHU : centre hospitalo-universitaire
CLCC : centre de lutte contre le cancer
CPMC : centre de Pierre et Marie Curie
CSH : cellules souches hématopoïétiques
CRKL : CRK-oncogene-like protein
CSL : cellules souches leucémiques
DMR : deep molecular response (réponse moléculaire profonde)
BID = du latin bis in die (deux fois par jour)
DTK : domaine tyrosine kinase
DS : débord splénique
ECG : électrocardiogramme
ECOG : eastern cooperative oncology group
EDTA : acide éthylène-diamine-tétra-acétique
EFS : event free survival (survie sans évènement)
ELN : european leukemia net
ELTS : eutos long term survival
EMA : european medicines agency
EMR : early molecular response (réponse moléculaire précoce)
EUTOS : european treatment and outcome study
FDA : food and drug administration
FGFR : fibroblast growth factor receptor
FISH : fluorescence in situ hybridization
Fi-LMC : France intergroupe des LMC
FLT3 : fms-like tyrosine kinase 3
GAP : GTPase activating protein
GAT-LMC : groupe algérien de travail sur la LMC
GB : globules blancs
GIST : gastro-intestinal stromal tumor
GDP : guanosine diphosphate
GRB-2 : growth factor receptor-bound protein 2
GTP : guanosine triphosphate
Hb : hémoglobine
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HLA : human leucocyte antigen
HMRUC : hôpital militaire régional universitaire de Constantine
HPM : hépatomégalie
HTA : hypertension artérielle
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
IC : intervalle de confiance
IFN α : interféron alpha
IM : imatinib mésylate

IMWS : imatinib mesylate withdrawal syndrome
IRIS : international randomized study of interferon and STI571 trial
IS : international scale
ITK : inhibiteur de tyrosine kinase
ITK2 : inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération
ITK3 : inhibiteur de tyrosine kinase de troisième génération
JAK : just another kinase
Kb : kilobases
LA : leucémie aigue
LAL : leucémie aigue lymphoblastique
LAM : leucémie aigue myéloblastique
LDH : lactico déshydrogénase
LMC : leucémie myéloïde chronique
LMC-PC : LMC en phase chronique
LMC-PA : LMC en phase d'accélération
LMC-PB : LMC en phase blastique
MAPK : mitogen activated protein kinases
MGG : May Grunwald Giemsa
MRFS : molecular relapse free survival (survie sans rechute moléculaire)
MRD : minimal residual disease
M-BCR : major BCR
m-BCR : minor BCR
μ-BCR : micro BCR
n-BCR : nano BCR
NCCN : national comprehensive cancer network
NFKB : nuclear factor kappa B
NFS : numération formule sanguine
NGS : next generation sequencing (séquençage de nouvelle génération)
NK : natural killer
OMS : organisation mondiale de la santé
OS : overall survival (survie globale)
PAL : phosphatases alcalines leucocytaires
PDGF-R : platelet derived growth factor-receptor
Peg-IFN : IFN pégylé
PPAR-γ : peroxisome proliferator activated receptors
PFS : progression free survival (survie sans progression)
Ph1 : philadelphie (chromosome)
PI3K : phosphatidyl inositol 3-kinase
PMO : ponction de moelle osseuse
PNN : polynucléaires neutrophiles
PS : performans status
PV : polyglobulie de Vaquez
RCyC : réponse cytogénétique complète
RCyM : réponse cytogénétique majeure
RCyP : réponse cytogénétique partielle
RCym : réponse cytogénétique minime
RM : réponse moléculaire
RMM : réponse moléculaire majeure
RMC : réponse moléculaire complète
RM4 : réponse moléculaire profonde 4 logs
RM4.5 : réponse moléculaire profonde 4.5 logs
RM5 : réponse moléculaire profonde 5 logs

RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction
RT-qPCR : reverse transcriptase quantitative polymerase chain reaction
RQ-PCR : reverse transcriptase quantitative polymerase chain reaction
SMD : syndrome myélodysplasique
SMP : syndrome myéloprolifératif
SH : Src homology
SPM : splénomégalie
STAT : signal transducers and activators of transcription
TFR : treatment free remission (rémission sans traitement)
TK : tyrosine kinase
UMRD : undetectable minimal residual disease
VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor

RESUME

Djaafer LAMARA

Titre : Arrêt de l'imatinib et suivi moléculaire dans la leucémie myéloïde chronique

Première expérience en Algérie

Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales en Hématologie

Introduction : Sous traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), la plupart des patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique (LMC-PC) atteignent rapidement la réponse cytogénétique complète (RCyC) puis la réponse moléculaire majeure (RMM) et avec un traitement à long terme, de nombreux patients peuvent atteindre des réponses moléculaires profondes (DMR). De nombreuses études menées depuis 10 ans sur des malades en DMR durable ont démontré la possibilité d'arrêter le traitement par l'imatinib et plus récemment par le dasatinib ou le nilotinib avec environ 50% de rémission sans traitement (TFR).

Objectif : le but de ce travail est d'étudier la possibilité d'arrêt de l'imatinib en termes d'efficacité, de sécurité et d'innocuité chez les patients atteints de LMC-PC en DMR stable.

Patients et méthodes : il s'agit d'une étude cohorte prospective, multicentrique, menée sur une période de 21 mois allant d'avril 2018 à décembre 2019 et évaluant le taux de TFR sur des patients adultes atteints de LMC-PC traités par imatinib depuis au moins 3 ans et en DMR stable depuis au moins 2 ans.

Résultats : l'analyse des résultats a été faite en juin 2021 après un recul maximal de suivi de 39 mois et minimal de 19 mois. 33 patients ont été inclus, il s'agit de 14 hommes et 19 femmes avec un sexe ratio de 0,73 et un âge médian au diagnostic de 45 ans. La durée médiane de traitement par imatinib était de 8 ans (3-12) et la durée médiane de la DMR était de 3 ans (2-7). Après un suivi médian post-arrêt de traitement de 22 mois (19-39), 15 patients (45%) ont perdu leur RMM dans un délai médian de 3 mois (2-18) et 19 patients (55%) ont maintenu une TFR. Parmi les 15 malades ayant rechuté, 12 rechutes (80%) sont survenues durant les 6 premiers mois post-arrêt. Les 15 malades en rechute moléculaire ont tous repris l'imatinib 400 mg /j et ont tous regagné au moins une RMM dans un délai médian de 3 mois (3-6). A 6 mois 11 malades (73%) ont récupéré une DMR et 4 malades (27%) une RMM. Aucun malade n'a perdu sa réponse hématologique complète (RHC) ou progressé vers une phase avancée de la maladie (accélération ou acutisation). Un syndrome de sevrage à l'imatinib a été noté chez 7 patients (21%). L'analyse multi-variée des facteurs pronostiques prédictifs au maintien ou non de la TFR à tout moment a montré que seule la profondeur de la DMR avant l'arrêt possède un impact significatif (OR=0,02 [0,01-0,82], p=0,03). De même, l'analyse de la survie sans rechute moléculaire (SSRM) à 39 mois selon les différents facteurs a montré également que seule la profondeur de la DMR avant l'arrêt influence de façon significative la probabilité de SSRM (68,4% vs 35,7%, p=0,03). La survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) et la SSRM à 39 mois étaient respectivement de 100, 100 et 54,5%. Enfin l'économie réalisée durant cette période grâce à ces arrêts de traitement était évaluée à presque 8 millions de dinars.

Conclusion : L'interruption de traitement représente une option faisable et constitue une possibilité réelle et sûre chez les patients adultes atteints de LMC-PC en réponse moléculaire profonde et durable sous traitement par imatinib sous réserve d'un suivi moléculaire régulier.

Mots clefs : LMC, ITK, RCyC, RMM, DMR, TFR, syndrome de sevrage à l'imatinib, SSRM.

Directrice de thèse : Pr Mahdia SAIDI-Université de Batna

Année universitaire : 2021/2022

ABSTRACT

Title : imatinib discontinuation and molecular follow-up in chronic myelogenous leukemia first experience in Algeria

Introduction : On treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs), most patients with chronic phase myeloid leukemia (CP-CML) rapidly achieve complete cytogenetic response (CCyR) followed by major molecular response (MMR) and with treatment at long term, many patients can achieve deep molecular responses (DMR). Several studies conducted over the past 10 years on patients with long-lasting DMR have demonstrated the possibility of stopping treatment with imatinib and more recently with dasatinib or nilotinib with approximately 50% treatment free remission (TFR).

Purpose : The aim of this work is to study the possibility of stopping imatinib in terms of efficacy, safety and harmlessness in patients with CP-CML in stable DMR.

Patients and methods : this is a prospective, multicenter cohort study carried out over a 21 months from April 2018 to December 2019 and evaluating the rate of TFR in adult patients with CP-CML treated with imatinib for at least 3 years and in stable DMR for at least 2 years.

Results : The results were analyzed in June 2021 with a maximum follow-up of 39 months and a minimum of 19 months. 33 patients were included, 14 men and 19 women with a sex ratio of 0.73 and a median age at diagnosis of 45 years. The median duration of imatinib treatment was 8 years (3-12) and the median duration of DMR was 3 years (2-7). After a median post-discontinuation follow-up of 22 months (19-39), 15 patients (45%) lost their MMR within a median time of 3 months (2-18) and 19 patients (55%) maintained a TFR. Among the 15 patients who relapsed, 12 relapses (80%) occurred during the first 6 months after stopping. The 15 patients with molecular relapse all resumed imatinib 400 mg / day and all regained at least a MMR within a median time of 3 months (3-6) ; at 6 months 11 patients (73%) recovered a DMR and 4 patients (27%) a MMR. No patient lost his complete hematologic response (CHR) or progressed to an advanced stage of the disease (acceleration or acutization). Imatinib withdrawal syndrome (IMWS) was noted in 7 patients (21%). Multivariate analysis of prognostic factors for maintaining TFR at any time showed that only the depth of DMR before stopping has a significant impact (OR = 0.02 [0.01-0.82], p = 0.03). Likewise, the analysis of the molecular relapse-free survival (MRFS) at 39 months according to the different factors also showed that only the depth of the MRFS before stopping significantly influences the probability of MRFS (68.4% vs 35.7%, p = 0.03). Overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and MRFS at 39 months were 100, 100 and 54.5%, respectively. Finally, the savings made during this period due to these treatment discontinuations were estimated at almost 8 million of dinars.

Conclusion : TFR is a feasible option and a sure real possibility in patients with CP-CML in deep and lasting molecular response under imatinib treatment and a regular molecular follow-up.

Key words : CML, TKI, CCyR, MMR, DMR, TFR, IMWS, MRFS.

ملخص

العنوان: وقف إيماتينيب والمتابعة الجزيئية لابيضاض الدم النخاعي المزمن، أول تجربة في الجزائر

مقدمة: تحت العلاج بمثبطات التيروسين كيناز ، فإن معظم المرضى الذين يعانون من ابيضاض الدم النخاعي المزمن في المرحلة المزمنة يحققون استجابة خلوية كاملة بسرعة ثم استجابة جزيئية كبيرة ومع العلاج طويل الأمد يمكن للعديد من المرضى تحقيق استجابات جزيئية عميقة. أظهرت العديد من الدراسات التي أجريت على مدى السنوات العشر الماضية على المرضى الذين يتحصلون على استجابات جزيئية عميقة طويل الأمد إمكانية إيقاف العلاج باستخدام إيماتينيب ومؤخرًا مع دازاتينيب او نيلوتينيب مع بقاء نسبة حوالي 50 ٪ تقريبًا في استجابة بدون علاج

الهدف: الهدف من هذا العمل هو دراسة إمكانية التوقف عن تناول إيماتينيب من حيث الفعالية والأمان لدى مرضى سرطان الدم النخاعي المزمن في استجابة جزيئية عميقة ومستقرة

المرضى والطرق: هذه دراسة استباقية متعددة المراكز أجريت على مدى 21 شهرًا من أبريل 2018 إلى ديسمبر 2019 لتقييم معدل الاستجابة دون علاج لدى المرضى البالغين المصابين بسرطان الدم النخاعي المزمن المعالجين بإيماتينيب لمدة 3 سنوات على الأقل وفي استجابة جزيئية عميقة و مستمرة لمدة عامين على الأقل

النتائج: تم تحليل النتائج في يونيو 2021 بعد متابعة أقصاها 39 شهرًا وأدناها 19 شهرًا. تم تضمين 33 مريضًا ، 14 رجلا و 19 امرأة بنسبة جنسية 0.73 ومتوسط عمر عند التشخيص 45 سنة. كان متوسط مدة العلاج بإيماتينيب 8 سنوات (3-12) وكان متوسط مدة الاستجابة الجزيئية العميقة 3 سنوات (2-7). بعد متابعة متوسطة بعد التوقف لمدة 22 شهرًا (19-39) ، فقد 15 مريضًا (45 ٪) استجاباتهم الجزيئية الكبيرة في غضون 3 أشهر (2-18) وحافظ 19 مريضًا (55 ٪) على استجابة بدون علاج. من بين 15 مريضًا انتكسوا ، حدثت 12 حالة انتكاسة (80 ٪) خلال الأشهر الستة الأولى بعد التوقف. المرضى الخمسة عشر الذين يعانون من الانتكاس الجزيئي جميعهم استأنفوا إيماتينيب 400 ملغ / يوم واستعادوا جميعًا استجابة جزيئية كبيرة في غضون 3 أشهر (3-6) على الأقل. في 6 أشهر ، استعاد 11 مريضًا (73٪) استجابة جزيئية عميقة واستعاد 4 مرضى (27٪) استجابة جزيئية كبيرة. لم يفقد أي مريض استجابته الدموية الكاملة أو تقدم إلى مرحلة متقدمة من المرض. لوحظت متلازمة انسحاب إيماتينيب في 7 مرضى (21٪). أظهر التحليل متعدد المتغيرات للعوامل الإنذارية للحفاظ على الاستجابة دون علاج في جميع الأوقات أن عمق الاستجابة الجزيئية العميقة فقط قبل التوقف له تأثير كبير. وبالمثل ، أظهر تحليل البقاء على قيد الحياة الجزيئي الخالي من الانتكاس في 39 شهرًا وفقًا لعوامل مختلفة أن عمق الاستجابة الجزيئية العميقة فقط قبل التوقف يؤثر بشكل كبير على احتمال البقاء على قيد الحياة دون الانتكاس الجزيئي . كانت نسبة البقاء على قيد الحياة بشكل عام ، والبقاء الخالي من التقدم والبقاء على قيد الحياة الخالية من الانتكاس الجزيئي في 39 شهرًا 100 و 100 و 54.5 ٪ على التوالي. وأخيرًا ، قدرت الوفورات التي تحققت بفضل توقف العلاج بحوالي 8 ملايين دينار

الخلاصة: الاستجابة بدون دواء هي خيار ممكن وامن عند المرضى البالغين الذين يعانون من ابيضاض الدم النخاعي المزمن و الذين يكونون في استجابة جزيئية عميقة ودائمة تحت علاج إيماتينيب بشرط متابعة جزيئية منتظمة

INTRODUCTION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne chronique rare appartenant au groupe des néoplasies myéloprolifératives (NMP) anciennement dénommées les syndromes myéloprolifératifs (SMP) [1] (annexe 1). L'élucidation des mécanismes moléculaires à l'origine de cette hémopathie a permis l'émergence de traitements ciblant spécifiquement le marqueur et le moteur des cellules leucémiques : l'oncoprotéine de fusion BCR-ABL.

L'avènement des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL dans la pharmacopée anti-leucémique au début du millénaire a fait de la LMC un modèle de thérapie ciblée. D'abord l'imatinib en 2001, puis depuis 2007 les ITK de deuxième génération (ITK2), le nilotinib, le dasatinib et le bosutinib ont amélioré les réponses moléculaires en délai et en profondeur, contournant certaines mutations sources de résistance. Enfin le ponatinib, ITK de troisième génération (ITK3), plus puissant, est le seul efficace sur la mutation T315I. En effet, au cours des deux dernières décennies, l'introduction de ces médicaments a modifié de manière spectaculaire la prise en charge de la LMC, autrefois pathologie constamment mortelle [2]. L'IFN- α n'est plus utilisé, sauf dans des essais thérapeutiques ou chez les femmes enceintes. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est désormais réservée aux patients en échec aux ITK ou en phase avancée de l'hémopathie [3].

Sous traitement par ITK, la plupart des patients atteints de LMC en phase chronique (LMC-PC) atteignent rapidement la réponse cytogénétique complète (RCyC) puis la réponse moléculaire majeure (RMM=BCR-ABL \leq 0,1%), mesurée par les niveaux de transcrits sanguins BCR-ABL avec la RTq-PCR (*reverse transcriptase quantitative polymerase chain reaction*) [4, 5], et avec un traitement à long terme, de nombreux patients peuvent atteindre des réponses moléculaires profondes (DMR, *deep molecular response*), telles que la RM4 (BCR-ABL \leq 0,01%), la RM4.5 (BCR-ABL \leq 0,0032%) et la RM5 (BCR-ABL \leq 0,001%). L'évaluation régulière de la réponse au traitement est donc fondamentale. Selon l'European Leukemia Net (ELN) 2013 [6], le suivi moléculaire est considéré comme l'évaluation la plus importante de la réponse aux ITK et la RMM à 12 mois et au-delà et à tout moment est considérée comme une réponse optimale au traitement par ITK.

Jusqu'à récemment, l'obtention d'une RMM a été considérée comme le gold standard pour un bénéfice clinique maximal. En effet, les patients adultes atteints de LMC-PC qui obtiennent et maintiennent une RMM peuvent s'attendre à une très longue survie sans progression et à une espérance de vie presque normale tant qu'ils reçoivent un traitement à vie [7]. Cependant, le maintien d'un traitement à vie pose un certain nombre de problèmes : le risque de dégradation de l'observance source de résistances, l'impact médico-économique potentiellement négatif lié au coût élevé des ITK, la contre-indication de la grossesse à l'ensemble des ITK, la chronicité de certains effets indésirables de faible intensité mais susceptibles d'altérer la qualité de vie, certains d'entre eux pourraient potentiellement modifier l'espérance de vie comme l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), l'épanchement pleural ou les événements cardiovasculaires [8], et la question de savoir si le traitement par ITK est un traitement à vie est fréquemment posée.

Alors que l'on pensait au départ que le traitement par ITK devrait être poursuivi indéfiniment, il est maintenant bien accepté qu'un sous-groupe de patients qui atteignent une réponse moléculaire profonde et durable peut interrompre avec succès le traitement par ITK. Cette situation est appelée rémission sans traitement (TFR, *treatment free remission*). Cela a été démontré pour la première fois dans l'essai STIM1 « stop imatinib » [9]. Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective du France intergroupe des LMC (Fi-LMC), ayant inclus 100 patients entre juillet 2007 et décembre 2009. Depuis lors, plusieurs autres études prospectives sur l'arrêt de l'imatinib et des ITK2 ont été menées avec des critères minimaux pour la DMR nécessaire à atteindre variant de la RM4 à la RM5 maintenue pendant un minimum de 1 à 2 ans. Des taux variables de TFR ont été rapportés, la majorité d'entre eux se situant entre 40 et 60%, avec un succès ou un échec survenant au cours des 6 premiers mois chez la majorité des patients.

La TFR devient un objectif de plus en plus important dans la vie réelle et les recommandations traditionnelles pour poursuivre le traitement à vie chez tous les patients telles que celles fournies par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ou l'ELN ont été récemment modifiées. Ainsi l'arrêt du traitement est devenu une réalité dans la pratique clinique. Les critères publiés pour tenter la TFR en dehors des essais cliniques comprennent l'opinion d'experts parue dans *blood* en 2016 [10], les recommandations de

l'ESMO [11] parues en 2017, les recommandations du NCCN [12] et du Fi-LMC [13] en 2018 et enfin celles de l'ELN publiées dans Leukemia en 2020 [14].

PROBLEMATIQUE

En Algérie, le traitement de la LMC a été essentiellement palliatif basé sur le busulfan puis l'hydroxyurée, cet état des lieux a persisté jusqu'en 1998, année où les premières allogreffes à conditionnement myéloablatif ont été réalisées au CPMC Alger, puis en 2001 les greffes à conditionnement atténué [15]. L'allogreffe est restée le traitement de référence chez tout patient âgé de moins de 60 ans, atteint de LMC, possédant un donneur géno-identique jusqu'en décembre 2007, c'est donc à partir de 2007, que le premier ITK imatinib (imatinib indien 10 fois moins coûteux que le glivec) a pu être disponible et dispensé à tous les patients atteints de LMC, quel que soit leur âge et l'allogreffe n'a été réservée à partir de 2008 qu'aux patients atteints de LMC en phase avancée ou résistants/intolérants aux ITK [16]. L'utilisation de cette molécule a été approuvée par plusieurs études nationales dont l'une est multicentrique [17], ayant permis de montrer son efficacité et sa tolérance en retrouvant une survie globale et une survie sans évènements de 84% et de 76% respectivement ; résultats proches de ceux de l'étude pionnière IRIS [4]. Cependant aucune étude n'a été menée en Algérie sur l'arrêt du traitement dans la LMC d'autant plus que nos conditions socio-économiques sont difficiles et que le budget alloué à la santé est de plus en plus affecté entraînant des ruptures récurrentes.

Dans ce cadre précis, nous proposons de réaliser une étude prospective multicentrique permettant d'étudier la faisabilité d'arrêt du traitement et d'évaluer la TFR chez les patients algériens atteints de LMC-PC mis sous imatinib en première intention ayant obtenu et maintenu une DMR, surtout que la plupart des services d'hématologie sont maintenant équipés de l'appareil Gene Expert Dx System V2 développé par Cépheid qui représente une méthode automatisée rapide, reproductible et alignée sur l'échelle internationale (*IS, international scale*) et qui montre une bonne corrélation avec la méthode de référence par RT-PCR quantitative en temps réel standardisée selon le programme de l'EAC (*european against cancer*) pour l'évaluation de la réponse moléculaire [18].

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE 1 : PRESENTATION DE LA LMC

I. DEFINITION

La LMC est une hémopathie maligne chronique. Il s'agit d'un SMP clonal à prédominance granuleuse dû à la transformation d'une cellule souche pluripotente [19]. Elle est caractérisée par une anomalie chromosomique unique acquise dite chromosome Philadelphie (Ph1) qui correspond à un chromosome 22 anormal (raccourci), résultat de la translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 : $t(9;22)(q34;q11)$ [20, 21], qui fusionne le gène Abelson (ABL) situé sur le chromosome 9 au gène Break point Cluster Région (BCR) situé sur le chromosome 22 donnant naissance à un gène de fusion anormal BCR-ABL codant pour une protéine chimérique anormale BCR-ABL ayant une forte activité tyrosine kinase (TK) dérégulée, responsable de l'hématopoïèse leucémique [22].

L'étude cytogénétique : caryotype, FISH (*fluorescence in situ hybridization*) et la biologie moléculaire (techniques PCR) sont actuellement des examens clés pour le diagnostic et le suivi thérapeutique.

Cette hémopathie maligne évolue spontanément en trois phases: phase chronique, phase accélérée inconstante et transitoire, et phase finale de transformation blastique fatale en l'absence de traitement.

II. HISTORIQUE

- En 1845, John Hughes Bennett à Edimbourg et Rudolph Virchow à Berlin publièrent, sur des cas d'autopsie, les premières descriptions de la LMC alors dénommée « leucémie », « leucocythémie », « leucémie granulocytaire chronique » ou « leucémie myélocytaire chronique » [23].
- En 1870, Neumann affirme que les cellules responsables de cette pathologie sont issues de la moelle osseuse [24].
- En 1951, le concept de syndrome myéloprolifératif a été développé pour la première fois par W. Dameshek [25].

- En 1960, avec l'apparition de la cytogénétique, deux chercheurs de Philadelphie ont identifié un chromosome de petite taille dans les cellules tumorales des patients atteints de la LMC, auquel ils ont donné le nom de la ville d'origine de sa découverte: le chromosome Philadelphie [20], ces chercheurs s'appelaient : Peter Nowell et David Hungerford. Ce fut aussi la première anomalie génétique trouvée directement liée à un cancer.
- En 1973, Janet Rowley a montré que le Ph1 est le résultat d'une translocation réciproque avec échange de matériel chromosomique entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 [21].
- En 1977, P.J. Fialkow et al ont mis en évidence la nature clonale de la maladie [26].
- Au début des années 1980, la biologie moléculaire a démontré que les points de cassure se situent au niveau des gènes ABL du chromosome 9 et BCR du chromosome 22 [27], permettant la caractérisation du gène de fusion BCR-ABL [28]. BCR-ABL code une protéine chimérique qui possède une activité tyrosine kinase constitutionnelle dérégulée.
- En 1990, La responsabilité directe de BCR-ABL dans le processus de leucémogénèse fut mise en lumière in vivo, lorsque Daley démontra que la transplantation de souris irradiées avec des cellules hématopoïétiques syngéniques infectées par un rétrovirus codant la p210 BCR-ABL provoque un syndrome myéloprolifératif comparable à la LMC humaine [29]. Cette découverte fut ensuite confirmée dans d'autres modèles murins. De ces découvertes fondamentales découla la mise au point d'inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).
- En 2001, Le premier ITK à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) est l'imatinib, inhibiteur compétitif de l'adénosine triphosphate (ATP). Depuis, des inhibiteurs compétitifs de l'ATP de deuxième et troisième génération ont enrichi l'arsenal thérapeutique et un inhibiteur allostérique est en développement. Ces médicaments ont révolutionné le pronostic de la LMC, offrant à la majorité des patients une espérance de vie proche de celle de la population générale et, pour certains, la possibilité d'un arrêt de traitement [30].

III.EPIDEMIOLOGIE

1. Epidémiologie descriptive

A. Incidence

- En occident : La LMC est une maladie rare, représentant 2-5% des leucémies chez l'enfant et 15% chez l'adulte. L'incidence est de 1 à 2 cas/100 000 habitants/an [31].
- En Algérie : la LMC occupe la 6^{ème} place parmi les hémopathies malignes. L'incidence est en progression constante puisqu'elle passe de 0,19/100.000 habitants en 1994 à 0,4/100.000 habitants en 2004, à 0,44 en 2009 et à 0,53 en 2014 [32, 33].

B. Prévalence

- En augmentation progressive. Ceci est dû à l'allongement de la médiane de survie des patients obtenu avec l'arrivée des thérapies ciblées. En effet, elle est notamment passée de 90 à 210 mois aux États-Unis [34] et a également augmenté en France.
- En Algérie la répartition des nouveaux cas de LMC par année passe de 53 cas en 1994 à 130 cas en 2004 et à 1003 en 2014 [32, 33].

C. Age

- Elle peut survenir à tous les âges de la vie. Cependant, l'âge médian des patients lors du diagnostic est d'environ 65 ans [31].
- En Algérie, l'âge moyen au diagnostic est de 44 ans avec un pic de fréquence entre 36 et 45ans, ce qui fait de la LMC une affection de l'adulte jeune [32, 33]

D. Sexe

- Les hommes sont un peu plus fréquemment atteints que les femmes, le ratio hommes/femmes étant estimé entre 1,3 et 1,8 [35].
- En Algérie le sexe ratio est de 1,2 [32]

2. Epidémiologie analytique

- La cause et le mécanisme de survenue de la t(9 ; 22) (q34 ; q11) sont inconnus, de même que le délai entre l'apparition de la translocation dans la cellule souche hématopoïétique (CSH) et le développement de la LMC. Cependant, les

personnes exposées au benzène d'une manière chronique et les patients traités par des agents chimio-thérapeutiques ou des immunosuppresseurs, semblent présenter un risque accru de développer une LMC [36]. L'exposition à des radiations ionisantes pourrait aussi jouer un rôle favorisant. Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée in vitro par l'augmentation de la fréquence de détection du réarrangement BCR-ABL après irradiation de lignées cellulaires initialement BCR-ABL négatives [37]. La LMC est inscrite au tableau des maladies professionnelles [38].

- Il existe quelques cas de LMC familiale, mais aucun facteur de prédisposition génétique n'a pu être identifié.
- On ne constate pas de variations géographiques significatives dans le nombre de cas nouvellement diagnostiqués.

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

La LMC est une maladie de la cellule souche hématopoïétique : le chromosome Philadelphie et son équivalent moléculaire sont présents dans toutes les lignées hématopoïétiques [39] : myélomonocytaire, mégacaryocytaire, érythroblastique, lymphocytaire B et même les cellules natural killer (NK) [40]. Il est par contre absent des fibroblastes et des cellules extra-hématopoïétiques [41].

Cette anomalie caractéristique de la LMC et présente dans 95% des cas, peut être retrouvée également dans 5% des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant et 15 à 30% des LAL de l'adulte et plus rarement (<1%) dans les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) de novo [42, 43]

1. Chromosome Philadelphie

Le ph1 est visible au caryotype standard dans la quasi-totalité (95 %) des cas de LMC. Ce chromosome 22 raccourci (mentionné 22q-), décrit pour la première fois en 1960 par Peter Nowell et David Hungerford [44] est issu de la translocation réciproque entre le bras long du chromosome 9 en position q34 et le bras long du chromosome 22 en position q11. Cette translocation $t(9;22)(q34;q11)$ fut démontrée quant à elle par Janet Rowley en 1973 (figure 1) [21]. Ce ne sera que 10 ans plus tard, en 1983, que Nora Heisterkamp et John Groffen

démontreront que cette translocation entraîne, d'un point de vue moléculaire, la juxtaposition du segment 3' de l'oncogène ABL et de la partie 5' du gène BCR au niveau du bras long du chromosome 22 [27].

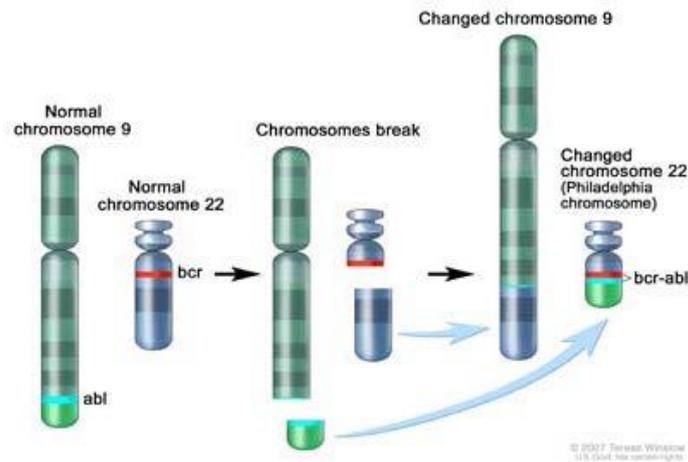


Figure 1: La translocation réciproque t(9;22)

2. Gène ABL et sa protéine

Le gène ABL est un oncogène, homologue humain du gène *v-abl* identifié chez le virus leucémogène murin d'Abelson [45]. Chez l'homme, le gène ABL est localisé au niveau du chromosome 9 en position 9 q34. Son extrémité 5' étant orientée vers le centromère [46]. Il s'étend sur 230 Kb et possède 11 exons : 2 exons 5' alternatifs 1a et 1b (le plus centromérique) séparés par un très long intron d'au moins 200 Kb, où se disperse la majeure partie des points de cassure (breakpoints) observés dans la LMC et 9 exons communs numérotés de 2 à 10 (figure 2) [47].



Figure 2: Représentation schématique du gène ABL

Le gène ABL est transcrit en deux ARNm de 6 (1a) ou 7 kb (1b) et code pour une protéine appartenant à la famille des tyrosines kinases de 145 kDa [43], sans fonction de récepteur. La protéine ABL est exprimée de façon ubiquitaire. Elle est localisée dans le noyau et le cytoplasme et peut faire la navette entre le cytoplasme et le noyau.

La protéine ABL comporte 2 parties : une zone N-terminale en partie similaire à Src participant à la machinerie cellulaire de transmission du signal et une zone C-terminale de liaison (Binding) au cytosquelette (actine) ou à l'ADN. Comme la plupart des protéines qui transmettent le signal intracellulaire, la protéine ABL possède des domaines d'homologie SH (Src Homology) semblables à ceux de l'oncogène Src (figure 3) [48]. Dans sa partie N-terminale, la protéine ABL est constituée des domaines régulateurs SH2 et SH3 et des deux lobes du domaine tyrosine kinase ou SH1. Ce domaine SH1 comprend une suite d'hélices α et de feuilletts β . La boucle P permet la fixation du groupement phosphate de l'ATP, la boucle A permet l'activation de la protéine et la boucle C correspond au site catalytique permettant la phosphorylation des protéines substrats. La plupart du temps, les tyrosines kinases sont inaccessibles à l'ATP car elles sont dans une conformation inactive. Concernant la protéine ABL, cette auto-inhibition correspond à des interactions fortes entre les domaines de régulations SH2 et SH3 et le domaine kinase. Ce domaine est particulièrement impliqué dans le pouvoir transformant de BCR-ABL [49]. De plus, la protéine possède un autre groupement, le groupement myristate N-terminal, permettant de maintenir la protéine en conformation inactive ou auto-inhibée. L'activation se fait par déverrouillage du groupe myristoyl, déclampage des domaines SH2 et SH3 ainsi qu'un changement de conformation de la boucle A d'activation permettant l'autophosphorylation sur la tyrosine en position 393, stabilisant la protéine sous sa forme active (figure 4) [50].

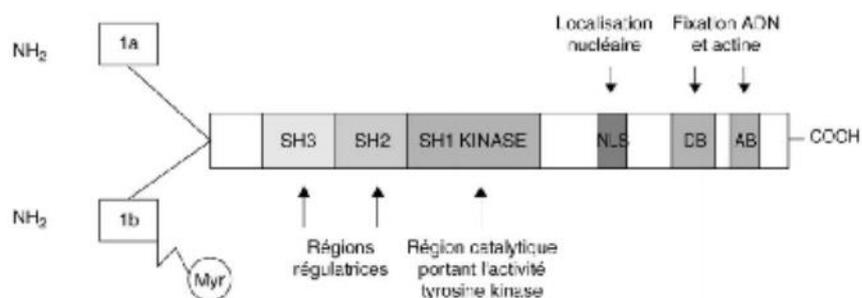


Figure 3: Représentation schématique de la protéine ABL

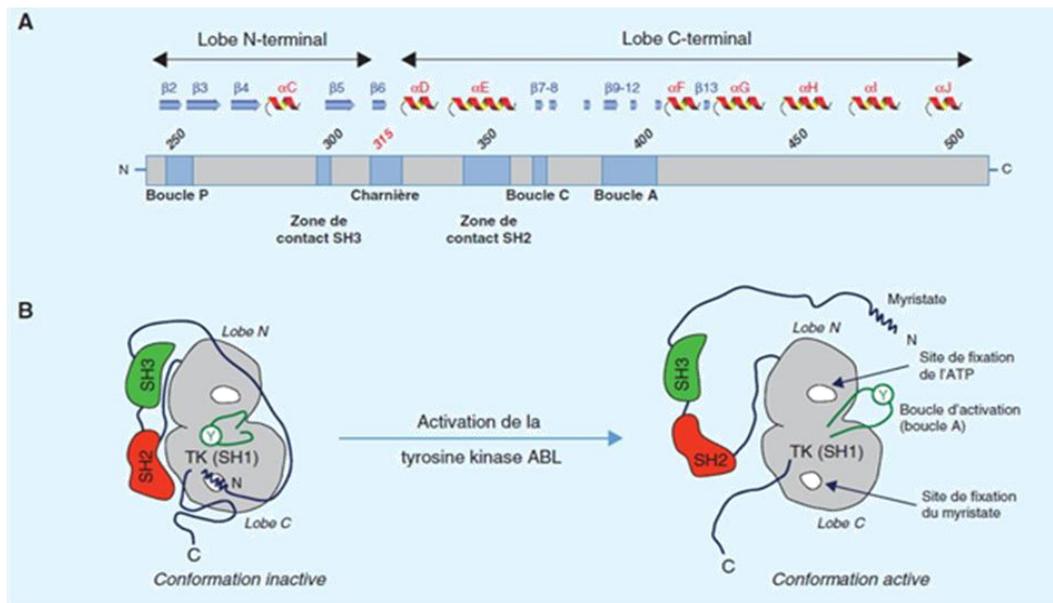


Figure 4: A. Les domaines tyrosines kinases d'ABL. B. La protéine ABL et son activation

La protéine ABL est dotée d'une dualité structurale et fonctionnelle avec des domaines de régulation qui lui permettent de jouer un rôle à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme de la cellule et de transiter entre les deux compartiments. Son action dépend de sa localisation nucléaire ou cytoplasmique [51]. Dans le compartiment nucléaire, ABL joue un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire. Elle est essentiellement pro-apoptotique, elle inhibe la croissance cellulaire. Dans le cytoplasme, elle a une action positive sur la croissance cellulaire. Elle est impliquée dans la transduction du signal pour la croissance et la différenciation cellulaire [52, 53]. Au total, la protéine ABL est impliquée dans la régulation du cycle cellulaire, la réponse au stress oxydatif et la transmission de l'information passant par les intégrines. Elle joue un rôle central dans l'intégration de signaux variés aboutissant au maintien de l'homéostasie grâce à la modulation du cycle cellulaire et de l'apoptose.

3. Gène BCR et sa protéine :

Il est situé sur le bras long du chromosome 22 au niveau de la bande q11 (soit en position 22q11) [27]. Il s'étend sur 135 kb, comprend 23 exons (figure 5) [39]. Les 5 exons à l'intérieur de la zone de cassure M-BCR correspondent aux exons 12 à 16. Ils sont aussi appelés b1, b2, b3, b4 et b5.

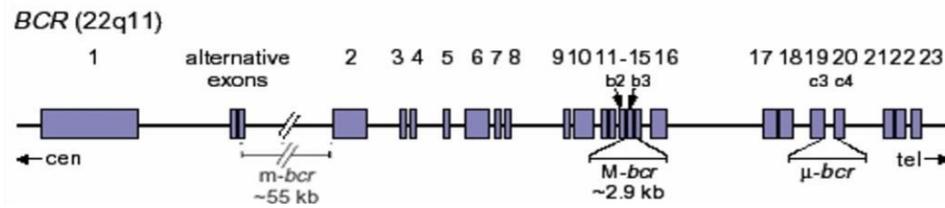


Figure 5: Représentation schématique du gène BCR

Le gène BCR code pour deux protéines de 160 et de 130 kDa, provenant de la traduction de deux ARNm de 6,7 et de 4,5 kb. La protéine BCR a une expression ubiquitaire avec des quantités élevées au niveau des cellules hématopoïétiques et du cerveau [54, 55]. Elle est essentiellement cytoplasmique mais, dans certaines phases du cycle, elle est aussi détectable dans le noyau où elle pourrait se lier à l'ADN [56]. La protéine BCR possède plusieurs domaines importants (figure 6).

- On reconnaît la partie N-terminale, où se situe le domaine 1B, permettant plus tard la dimérisation de la protéine BCR-ABL conduisant à l'ouverture de l'activité tyrosine kinase [39]. Le domaine 2B comprend deux sites de liaison aux domaines SH2 et à Grb2.
- La partie centrale de BCR présente un domaine d'homologie avec les protéines Dbl : facteur d'échange GTP/GDP.
- Et enfin, la partie C-terminale a une fonction GAP (GTPase activating protein) et joue un rôle dans la bactéricidie des polynucléaires. Néanmoins, cette partie est absente dans la protéine de fusion.

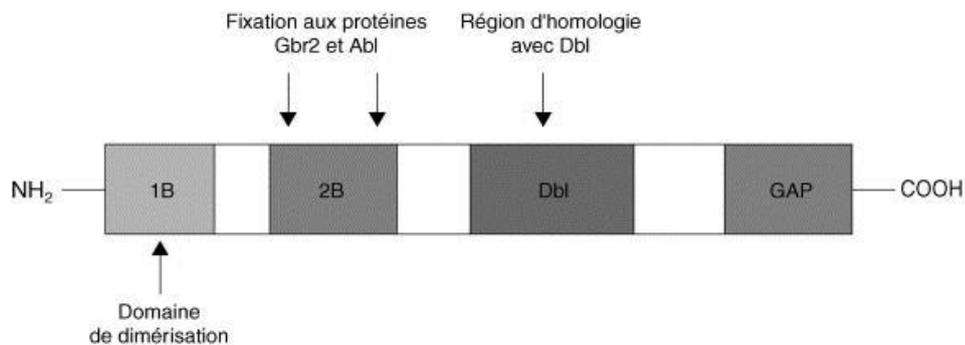


Figure 6: Représentation schématique de la protéine BCR

4. Gène chimérique BCR-ABL et sa protéine

La translocation t(9;22)(q34;q11) aboutit à un chromosome 22 très court sur lequel se trouve le gène BCR-ABL, formé du début de BCR et la fin d'ABL [27]. La conservation du cadre de lecture permet la synthèse d'ARN messagers hybrides comportant des séquences BCR en 5' et ABL en 3'. L'ARNm est traduit en une protéine de fusion BCR-ABL ayant un pouvoir oncogénique avec activité tyrosine kinase constitutive [57].

Les points de cassure sont souvent regroupés sur une seule région d'ABL, souvent entre les régions 1b et a2 [58], alors qu'il existe plusieurs régions de cassure sur BCR. Le point de cassure dans le gène BCR dans la très grande majorité des cas, se situe dans la région M-BCR. Dans de rares cas de LMC des transcrits variants sont exprimés, résultant de coupures dans des régions alternatives de BCR (m-BCR, μ -BCR ou n-BCR [nano-BCR]) ou d'ABL (figure 7) [59]:

- La région M-BCR (Major BCR) est majoritairement impliquée dans la LMC, elle correspond aux exons 12 à 16 du gène BCR (b1 à b5). Les points de cassure se situent le plus souvent entre les exons b2 et b3 ou b3 et b4 (correspondant aux exons 13 et 14, ou 14 et 15). Les deux transcrits correspondants (b2a2 et b3a2) sont traduits en une protéine de fusion p210 BCR-ABL ayant un pouvoir oncogénique avec très forte activité tyrosine kinase [60]. Le transcrit est b3a2 dans 60% des cas ou b2a2 dans 30% des cas ; on peut retrouver un double transcrit (b3a2/b2a2) chez 5 à 10% des patients. A noter qu'aucune étude n'a permis de démontrer une différence d'évolution clinique ou biologique ni de réponse ou de survie entre ces deux variants [61].
- La région m-BCR (minor-Break Cluster Region) est impliquée dans 0.4 % des LMC: les points de cassure sont situés entre les exons 1 et 2 de BCR, conduisant à un transcrit e1a2, qui produit la protéine p190 plus intense que la p210 [61]. Ce transcrit est fréquemment associé à l'existence d'une monocytose, une absence de basophilie, et une absence de splénomégalie; par ailleurs il est celui retrouvé dans environ 50% des LAL Ph1(+) [62].
- La région μ -BCR (micro-BCR) est impliquée dans < 0.1 % des LMC: le gène BCR est interrompu entre les exons 19 et 20, conduisant à un ARNm de type e19a2, codant une protéine p230 [63]. Ce type de transcrit est associé à la leucémie chronique à

polynucléaires neutrophiles [64]: expansion essentiellement de polynucléaires neutrophiles (PNN), thrombocytose parfois > 1000 G/L, évolution plus indolente que la LMC classique, une tendance moindre à transformer.

- D'autres combinaisons sporadiques très rares (1%) ont été rapportées: b2a3, b3a3, e1a3, e8a2, e2a2 et e6a2 [65].

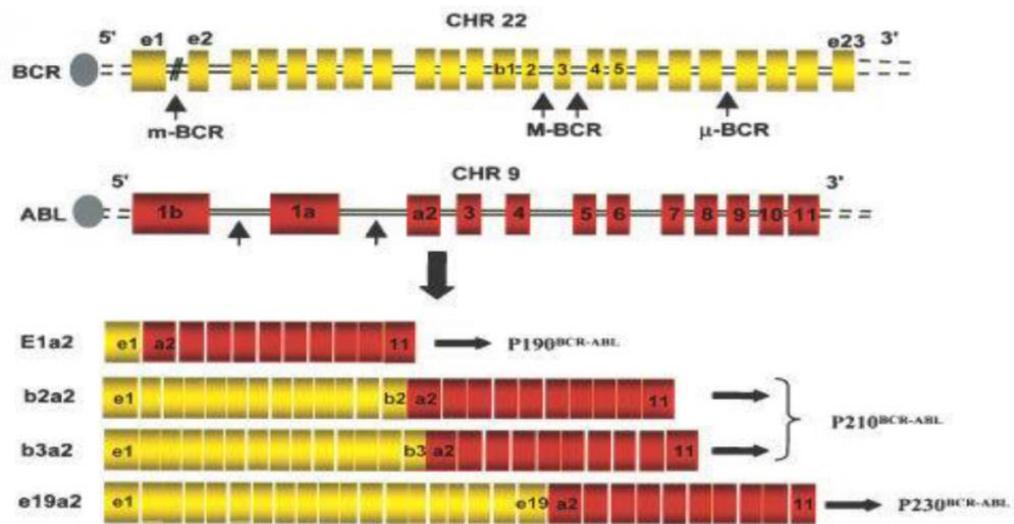


Figure 7: Différents gènes de fusion BCR-ABL1 et leurs protéines résultantes

Structuellement l'oncoprotéine p210 contient la plupart des domaines fonctionnels de la protéine ABL, incluant le domaine SH1 porteur de l'activité tyrosine kinase, les domaines SH2 et SH3, le domaine de fixation à l'ADN et le domaine de liaison à l'actine. L'extrémité N-terminale de la protéine, comporte le motif de dimérisation appartenant au gène BCR. Cette partie de BCR conduit à la dimérisation de la protéine BCR-ABL et à son auto-activation par transphosphorylation. De plus, la perte de la partie N-terminale d'ABL supprime son auto-inhibition. Ces deux modifications protéiques expliquent l'activation permanente de la tyrosine kinase de BCR-ABL (figure 8) [66].

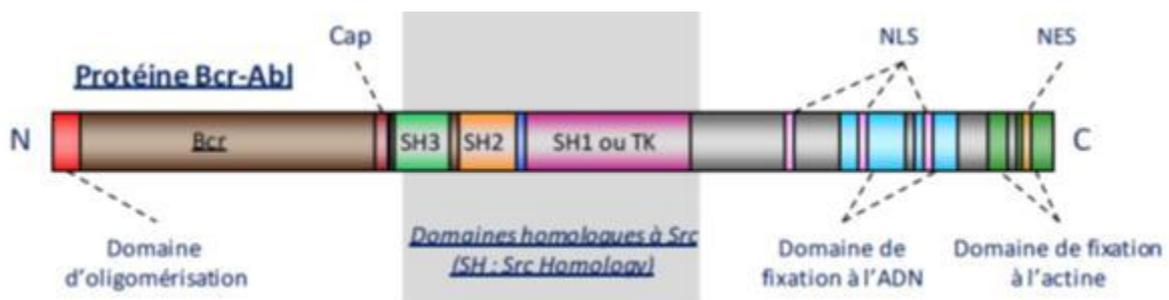


Figure 8: Protéine BCR-ABL

La conséquence de la fusion entre BCR et ABL est donc la dérégulation de l'activité tyrosine kinase caractérisée par une augmentation d'activité, une absence de rétrocontrôle et une capacité d'autophosphorylation. L'activité tyrosine kinase assure le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers des protéines effectrices impliquées dans de nombreux processus de régulation cellulaire. La protéine de fusion BCR-ABL existe sous deux conformations active et inactive. Dans la conformation active la boucle d'activation s'ouvre après fixation de l'ATP et forme un support pour le substrat qui peut être phosphorylé (figure 9) [29]. Ainsi en activant les voies de transduction des signaux cellulaire de façon autonome, la protéine de fusion interfère avec les processus cellulaires normaux tels que la prolifération, l'apoptose, l'adhésion cellulaire et dans la stabilité génétique [39].

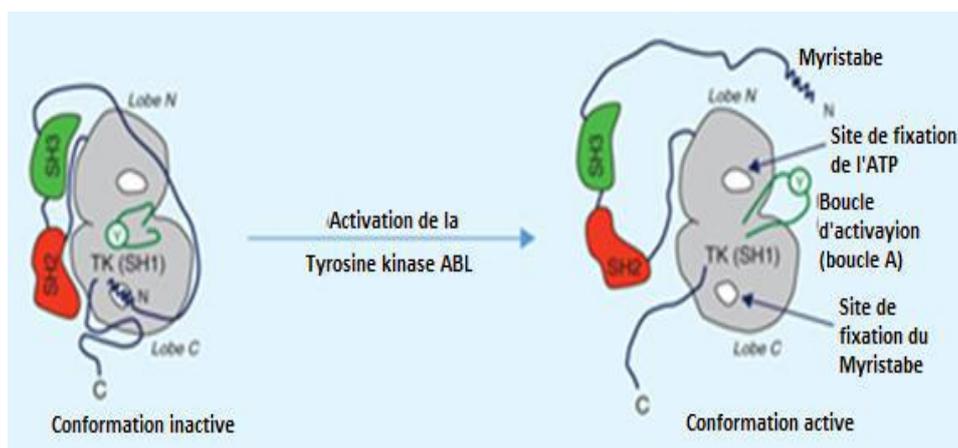


Figure 9: Passage de la conformation inactive à active de la protéine de fusion BCR-ABL

5. Conséquences cellulaires (oncogénèse de BCR-ABL)

La juxtaposition de BCR à ABL a pour conséquence majeure l'activation constitutive de la fonction tyrosine kinase. Ainsi, BCR-ABL confère un pouvoir prolifératif aux cellules hématopoïétiques mais une transformation complète implique des modifications supplémentaires (figure 10) [29].

A. Activation constitutive des voies de signalisation mitotique

L'activation des voies Ras/SOS, MAPK (mitogen-activated protein kinases), STAT (signal transducers and activators of transcription), PI3K (phosphatidyl inositol 3-kinase) et MYC par les oligomères de BCR-ABL [19, 67], conduit à une augmentation de la prolifération, de la

différentiation et de la survie cellulaire [68]. La majorité des interactions sont liées à la phosphorylation de tyrosine de protéines impliquées dans la transduction des signaux (STAT5, AKT, FAK...) et par la liaison avec BCR-ABL de protéines adaptatrices (telles que GRB2, Crkl) [69].

B. Inhibition de l'apoptose

BCR-ABL bloque le relargage du cytochrome C par la mitochondrie, ce qui induit l'inactivation de la voie des caspases [70]. Cet effet est dû en partie à la phosphorylation de la protéine pro-apoptotique Bad ou à l'hyper-expression de la protéine anti-apoptotique BCL2 via des voies de signalisation RAS ou PI3 kinases dépendantes. D'autres partenaires moléculaires, telles les protéines STAT ou encore la voie NFκB interviennent dans l'inhibition d'apoptose induite par BCR-ABL [39].

C. Altération des propriétés d'adhésion

Les molécules d'adhésion jouent un rôle très important dans la régulation de l'hématopoïèse par le microenvironnement médullaire. Les progéniteurs Ph1+ de LMC présentent une diminution de leur adhésion au stroma médullaire et à la matrice extracellulaire, échappant ainsi en grande partie à cette régulation. Il serait dû à la phosphorylation de protéines (telles Crkl, la paxilline ou la talline) et d'anomalies de signalisation dépendantes des intégrines [55]. Ce défaut d'adhésion pourrait expliquer l'hyperleucocytose et la circulation anormale de cellules hématopoïétiques immatures observées dans la LMC.

D. Instabilité génomique

BCR-ABL est la seule anomalie cytogénétique en phase chronique. La progression vers les phases accélérée puis blastique implique l'acquisition d'autres anomalies génétiques clonales [19, 71, 72]. L'activation de la voie de signalisation de la bêta-caténine dans les progéniteurs de granulocytes-macrophages LMC (qui favorise l'activité d'auto-renouveau et le potentiel leucémique de ces cellules) peut également constituer un événement pathologique clé dans l'évolution vers la phase blastique [73]. A l'échelon chromosomique, la duplication du Ph1, les trisomies 8, 17, 19 ou 21, la monosomie des chromosomes 7 ou 17, l'isochromosome i (17q) et la translocation t(3 ; 21) (q26 ; q22) sont souvent retrouvées lors de la transition vers la phase blastique [42]. A l'échelon moléculaire, les mutations les plus fréquemment mises en évidence impliquent le gène suppresseur de tumeur P53, le facteur de transcription RUNX 1 dans les transformations myéloblastiques et

le régulateur du cycle cellulaire p16INK4A ainsi que le facteur de transcription IKZF1 dans les transformations lymphoblastiques [71]. Un des mécanismes possibles est une régulation négative d'enzymes de réparation de l'ADN (DNA-PKcs) induite par BCR-ABL via la voie du protéasome [74]

BCR ABL : conséquences cellulaires

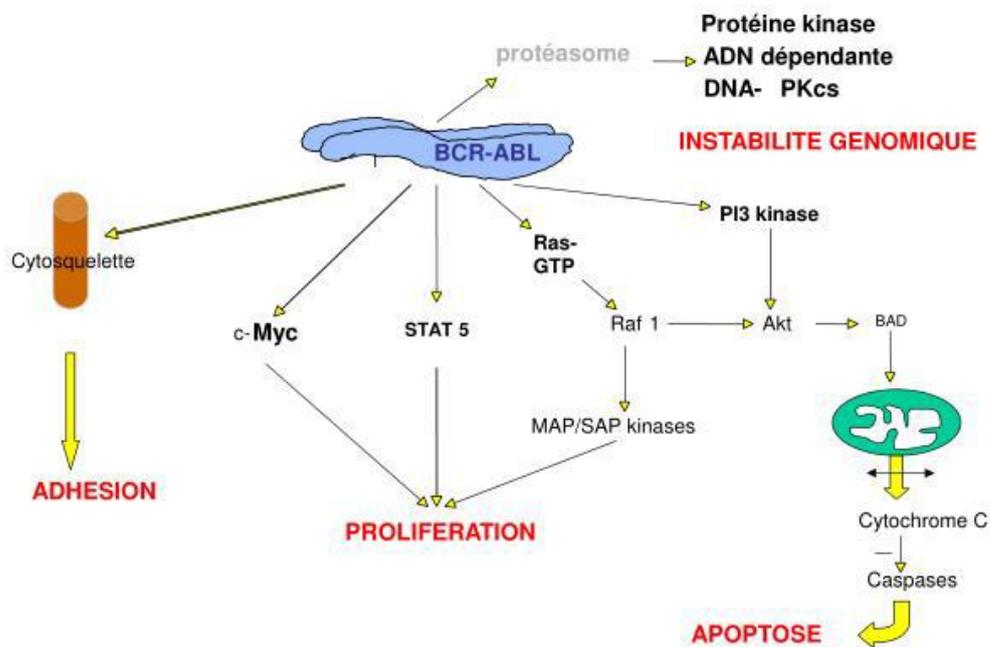


Figure 10: Voies de signalisation et pouvoir oncogénique de la TK BCR-ABL

V. DIAGNOSTIC POSITIF

Type de description : LMC-Phase Chronique

1. Circonstances de découverte

Les circonstances diagnostiques de la maladie en phase chronique sont variées :

- Le plus souvent devant une symptomatologie non spécifique [75], signes généraux liés à l'hyper métabolisme (fièvre, asthénie, sueurs, perte de poids), douleur ou pesanteur de l'hypochondre gauche amenant à la découverte d'une splénomégalie [76].
- Dans près de 40 % des cas, la découverte est fortuite à l'occasion d'un examen systématique clinique (splénomégalie ou hépatomégalie) ou biologique (anomalies sur une numération formule sanguine) [77].
- Plus rarement, la maladie est révélée par une complication inaugurale [76] : crise de goutte, infarctus splénique, priapisme, une hémorragie (hématome, ecchymoses), une thrombose veineuse, lithiase urinaire.

2. Examen clinique

- En phase chronique, l'examen clinique peut être normal. L'état général est bon, le patient signale parfois une fébricule et des sueurs inhabituelles.
- La splénomégalie, retrouvée dans 50 à 60% des cas [78], fréquente mais inconstante, souvent importante, doit être mesurée sur la ligne médio-claviculaire en centimètre sous le rebord costal (débord splénique). Le bord antérieur est lisse, ferme, mobile avec la respiration, indolore, sauf en cas d'infarctus. La taille de la rate est proportionnelle à l'hyperleucocytose et constitue un élément important du pronostic, pour cela, elle doit être mesurée précisément.
- Une hépatomégalie est associée dans 10 à 40 % des cas, le plus souvent modérée [78].
- En règle générale, on ne retrouve pas d'adénopathies ni de syndrome hémorragique lors de la phase chronique de la maladie.
- La palpation de la région para-sternale gauche à la hauteur du 5^{ème} espace intercostal est souvent douloureuse (signe de Craver qui est inconstant) [78].

3. Examens complémentaires

A. Hémogramme

L'hémogramme ou numération formule sanguine (NFS) avec analyse du frottis sanguin (figure 11) est l'examen le plus important car il permet à lui seul d'évoquer le diagnostic. Il montre :

- une hyperleucocytose franche avec un taux de globules blancs (GB) > 50 Giga/l (G/L) atteignant souvent un taux > 100 G/L, constituée de polynucléaires neutrophiles (PNN) et d'une myélémie harmonieuse (supérieure à 20 %) c'est-à-dire essentiellement composée de métamyélocytes, de myélocytes et de quelques promyélocytes avec de rares blastes.
- Une basophilie et une éosinophilie sont fréquentes et évocatrices. les lymphocytes sont normaux.
- L'hémoglobine (Hb) est normale ou modérément diminuée secondaire à une hémodilution ou à un hypersplénisme (si splénomégalie volumineuse).
- Une thrombocytose est fréquente, parfois isolée et sera le mode de révélation de la maladie. L'existence d'une thrombopénie avec un nombre de plaquettes (PLQ) < 100 G/L en l'absence de tout traitement cytoréducteur signe une phase avancée de la maladie.

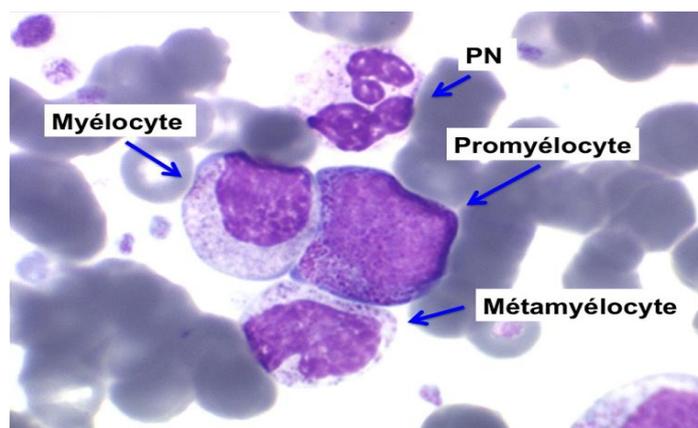


Figure 11: Frottis sanguin d'une LMC

B. Myélogramme

Il est réalisé par ponction de moelle osseuse (PMO) sternale ou iliaque, sous anesthésie locale à l'aide d'un trocart de Mallarmé. L'os est de dureté normale. Cet examen est inutile pour le diagnostic de la LMC, le myélogramme permet cependant de confirmer la

phase de la maladie et de réaliser le caryotype initial et rechercher d'autres modifications génétiques [79]. L'examen du frottis médullaire montre (figure 12) :

- Une augmentation majeure de la cellularité en rapport avec une hyperplasie de la lignée myéloïde granuleuse dépassant 80 % des éléments sans hiatus de maturation. Les myélocytes, métamyélocytes et les polynucléaires neutrophiles sont les éléments dominants, d'où le nom de phase myélocytaire de la maladie. Les myéloblastes et promyélocytes ne représentent que 10 % des cellules.
- Une basophilie et une éosinophilie sont habituelles.
- Les érythroblastes sont très diminués en pourcentage, de même que les lymphocytes.
- Les mégacaryocytes sont souvent en nombre augmenté et de petite taille.

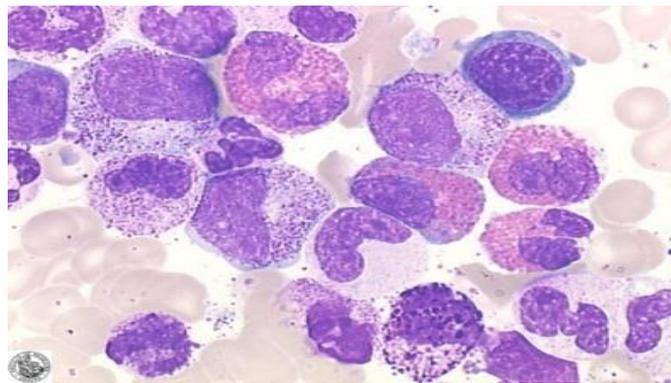


Figure 12: Frottis médullaire d'une LMC

C. Examens cytogénétiques

Bien que le tableau clinique et les données biologiques soient, la plupart du temps, très évocateurs, le diagnostic de la LMC nécessite actuellement d'être confirmé, soit par la recherche du Ph1 en cytogénétique, ou par la biologie moléculaire à travers la RT-PCR qualitative, qui permet de détecter avec certitude le transcrite de fusion BCR-ABL.

a. La cytogénétique conventionnelle : le caryotype

C'est un examen indispensable au diagnostic de la LMC, le caryotype permet l'analyse globale du génome, il est réalisé sur un échantillon médullaire par PMO. L'analyse est effectuée sur des cellules cultivées et bloquées en mitose au cours de cycles cellulaires où les chromosomes sont bien individualisés et peuvent être visualisés au microscope. Cette observation se fait après l'utilisation de colorations et de marquage, comportant au moins 20 métaphases [77] :

- Le chromosome Philadelphie [t (9;22) (q34;q11)] est mis en évidence dans 95 % des cas (figure 13) [80]. Ce remaniement peut également exister sous forme de translocation variante t (9;22;v) impliquant plusieurs chromosomes (3 ou plus) dans 5 à 10 % des cas [81], ou sous forme d'une insertion sub-microscopique. Dans ce dernier cas (5%), le remaniement est cryptique en cytogénétique conventionnelle (Ph1 masqué), ne peut être détecté qu'en hybridation in situ fluorescente (FISH) en 22q11, ou exceptionnellement en 9q34 [82].
- Le caryotype peut aussi détecter des anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) qui sont présentes au diagnostic dans 5% des cas [83] dont les plus fréquentes sont : la duplication du Ph1, les trisomies 8 et 19 et un isochromosome (17q). Ces anomalies clonales surajoutées dans les métaphases Ph1+ (ACA/Ph1+) constituent une évolution clonale de la maladie et sont considérées comme un critère d'échec au traitement et un critère d'évolution de la maladie, faisant partie des signaux d'alarme dans les recommandations de l'ELN 2013 [6].

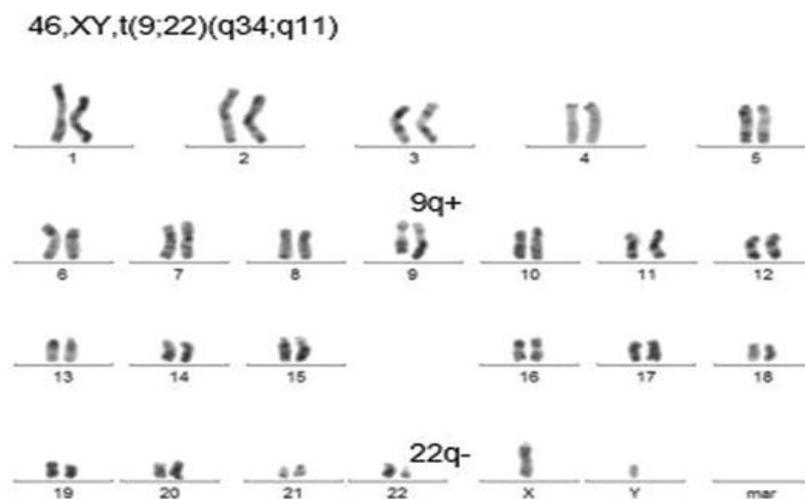


Figure 13 : Caryotype médullaire montrant le chromosome Philadelphie (ph1)

b. La cytogénétique moléculaire : FISH

La FISH est un examen ciblé qui ne visualise pas tout le génome. C'est une technique qui utilise des sondes spécifiques complémentaires des séquences de BCR sur le chromosome 22 et ABL sur le chromosome 9, ces sondes sont marquées par des fluorochromes (rouge et vert) couvrant une partie des gènes BCR et ABL [84, 85].

A l'aide de ces sondes rouges et vertes, il est possible de visualiser directement le gène de fusion BCR-ABL sur les noyaux sous forme d'un signal ou spot jaune résultant de la fusion des

2 couleurs (figure 14). L'avantage de cette technique est de détecter les remaniements BCR-ABL sans chromosome Ph1 et d'être plus sensible que le caryotype (translocations variantes et insertions). Elle ne permet pas, en revanche, de mettre en évidence des ACA, sauf la duplication du Ph1. Cette technique n'est pas recommandée de manière systématique mais uniquement si :

- Le caryotype ne met pas en évidence de chromosome Ph1 alors que la clinique est évocatrice de leucémie myéloïde chronique.
- Il existe un chromosome Ph1 masqué (caryotype normal et PCR pour BCR-ABL +)
- Il n'y a pas de mitoses au caryotype médullaire.

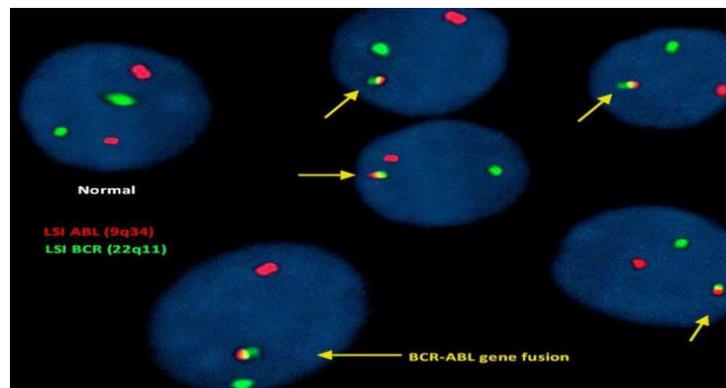


Figure 14: Réarrangement BCR-ABL (cellule normale et cellules LMC)

D. Biologie moléculaire : techniques PCR

a. RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction)

La RT-PCR est la méthode de choix pour la détection des différents réarrangements BCR-ABL. Grâce à l'utilisation de plusieurs amorces de manière simultanée, elle permet de détecter tous les réarrangements connus et non connus [86]. Le matériel utilisé étant l'ARN messager, la première étape est l'extraction de l'ARN total des cellules à étudier. Elle est suivie d'une étape de synthèse d'ADN complémentaire (ADNc) grâce à une ADN polymérase ARN dépendante, la reverse transcriptase (RT). Ensuite, l'amplification va pouvoir se dérouler en présence du milieu réactionnel (bases d'ADN, solution tampon) et surtout des amorces spécifiques choisies. Les produits d'amplification seront ensuite soumis à une électrophorèse en gel d'agarose pour pouvoir identifier les produits d'amplification en fonction de leur taille [63]. Ce qui permet d'apprécier l'absence (patient 1) ou la présence

(patient 2) d'amplification et de déterminer la taille du produit amplifié et donc de caractériser le réarrangement (figure 15).

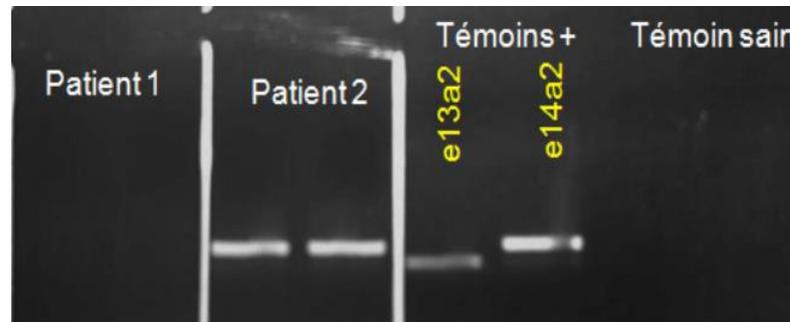


Figure 15: Exemple d'électrophorèse des produits d'amplification après RT-PCR

b. RT-qPCR (Real Time quantitative Polymerase Chain Reaction)

La PCR en temps réel ou RT-qPCR ou RQ-PCR est à l'heure actuelle la technique quantitative de choix pour la quantification et le suivi moléculaire des patients atteints de LMC. Elle permet en effet de quantifier les ARN messagers BCR-ABL avec une sensibilité et une spécificité remarquables [87]. Grâce à cette technique, on peut détecter une cellule de LMC sur 100 000 à 1 000 000 de cellules normales. Cette technique est aujourd'hui tout à fait standardisée (réseau Europe Against Cancer, EAC) et des recommandations concernant l'harmonisation de sa méthodologie sont établies [88]. Pour standardiser la RT-qPCR, un gène de référence est amplifié en parallèle du gène étudié. La plupart des laboratoires européens utilisent le gène ABL. Ainsi, l'expression des résultats se fait par rapport au gène de référence. On parlera de ratio BCR-ABL/ABL, exprimé en pourcentage. Pour permettre la comparaison entre les différents laboratoires réalisant cette technique, donc pour que la réponse moléculaire soit définie de manière identique, une échelle internationale a été créée. Un facteur de conversion est établi pour chaque centre. Les résultats de chaque centre seront donc multipliés par ce facteur de conversion pour être rendus dans l'échelle internationale ou IS (internationale scale). Selon cette échelle, on considère que le niveau mesuré de BCR-ABL au diagnostic (valeur de base standard) est égal à 100 %. Une « réduction logarithmique » est un terme mathématique exprimant le nombre relatif de cellules, de germes, de microbes, etc en moins. Dans le contexte de la LMC, ce terme désigne la réduction du nombre de cellules anormales, c'est-à-dire qui contiennent le gène BCR-ABL (figure 16).

Monitoring Molecular Response in CML

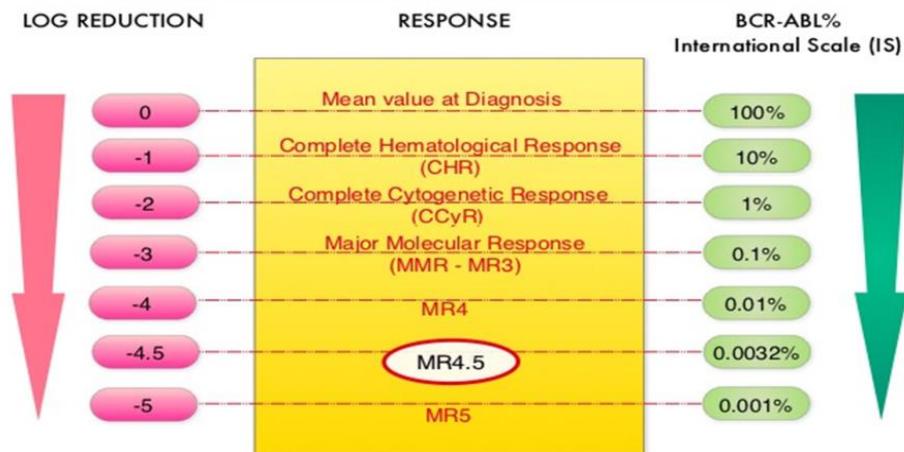


Figure 16: Corrélation entre le nombre de cellules leucémiques et l'expression de BCR-ABL

E. Autres examens

- Taux de lactico-déshydrogénase (LDH) : peut être élevé, reflet de la masse tumorale.
- Taux d'acide urique élevé en rapport avec la destruction des GB. source de complications possibles, à prévenir par les mesures d'hydratation alcaline.
- Des anomalies de l'hémostase : anomalies fonctionnelles des plaquettes
- Troubles de la coagulation (diminution du facteur V).
- Élévation du taux de vitamine B12, de transcobalamine I et de lysozyme dans le sérum qui sont corrélées au taux de leucocytes.
- Fausses hypoglycémies et hyperkaliémies liés à l'hyperleucocytose massive.
- Un taux des phosphatases alcalines leucocytaires (PAL) typiquement effondré. Ce signe est inconstant, il n'est pas spécifique. Ce test n'est plus utilisé.
- Petite rétinite leucémique asymptomatique au fond d'œil.
- La biopsie de moelle osseuse (BOM): inutile pour le diagnostic, elle affirme le syndrome myéloprolifératif, elle montre une hyperplasie du tissu myéloïde avec disparition des cellules graisseuses. La prolifération est essentiellement granuleuse, avec augmentation du nombre absolu de mégacaryocytes. La fibrose collagène est rare. L'apparition d'une fibrose fait partie des signes d'accélération de la maladie [39].

VI. EVALUATION PRONOSTIQUE

1. Scores pronostiques

A. Score de Sokal

Sokal et al ont défini, en 1984, des critères biologiques et cliniques séparant les patients en groupes pronostiques différents. Un calcul logarithmique complexe à partir de quatre facteurs pronostiques indépendants (l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastes sanguins et le nombre des plaquettes) permet pour chaque malade d'avoir une valeur appelée indice de Sokal [89]. Cet indice permet de séparer la population des malades en trois groupes dont la médiane de survie est significativement différente :

- Un groupe à faible risque avec une survie médiane de 60 mois.
- Un groupe à risque intermédiaire avec une survie médiane de 44 mois.
- Un groupe à haut risque avec une médiane de survie de 32 mois.

Le score de Sokal a été par la suite légèrement modifié pour les patients de moins de 45 ans [90]. Cet indice, bien qu'il ait été défini à partir de résultats cliniques obtenus sous hydroxyurée ou sous busulfan, est toujours utilisé, au diagnostic, comme reflet de la masse tumorale et du potentiel évolutif.

B. Score de Hasford

Hasford et al ont montré, en 1998, chez 1303 patients, que l'indice de Sokal n'était pas suffisamment adapté au traitement par l'interféron (INF). Ils ont ainsi proposé un nouvel indice (Indice de Hasford ou Euroscore) permettant de séparer, à nouveau, les malades en trois groupes statistiquement différents en ce qui concerne la survie globale [91].

- Un groupe à bas risque avec une médiane de survie de 98 mois.
- Un groupe à risque intermédiaire avec une médiane de survie de 65 mois.
- Un groupe à haut risque avec une médiane de survie de 42 mois.

C. Score de Gratwohl

Il s'agit du score de risque calculé en cas d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques lorsqu'il existe un donneur identifié et une indication d'allogreffe conventionnelle. C'est le score de Gratwohl [92] qui sera utilisé. Il tient compte du donneur de cellules souches, du

stade évolutif de la LMC, de l'âge du patient, du sexe, du donneur et du receveur et de l'intervalle entre le diagnostic et la greffe.

D. Score d'EUTOS (European Treatment and Outcome Study)

Dans un souci de simplification, le score EUTOS a été publié en 2011 [93]: il dépend uniquement de la basophilie sanguine et de la taille de la rate à l'examen clinique. La somme de ces deux paramètres affectés de coefficients définit la probabilité du patient de ne pas être en réponse cytogénétique complète à 18 mois de traitement. Le patient est donc considéré comme ayant un risque élevé si son score EUTOS est supérieur à 87 et un risque faible si son score EUTOS est inférieur à 87.

E. Score ELTS (Eutos Long Term Survival)

En 2015, un nouveau score a été établi à partir des données au diagnostic de 2205 patients adultes atteints de LMC en phase chronique. Ainsi, le score ELTS sert de référence pour l'évaluation prospective de l'efficacité anti-leucémique à long terme et de la survie globale des patients traités par l'imatinib en première ligne [94]. Ce score établi pour la population adulte inclut les paramètres accentuant significativement la probabilité de décès imputable à la LMC. Parmi les facteurs de risque de progression et décès on retrouve un âge plus avancé, un fort pourcentage de blastes circulants, un faible taux de plaquettes et une augmentation de la taille de la rate. Ce score classe les patients en trois groupes : risque faible (score $\leq 1,5680$), intermédiaire ($1,5861 < \text{score} < 2,2185$) et élevé (score $> 2,2185$). Le score ELTS a une meilleure prédiction de la probabilité de décès par LMC et de la survie globale comparé au score de Sokal, Euroscore et score Eutos. Et de ce fait les nouveaux malades doivent être évalués au diagnostic par ce nouveau score (ELN 2020) [14].

Les paramètres ainsi que les formules de calcul de ces scores sont détaillés dans la liste des annexes (annexe 3).

2. Valeur des anomalies cytogénétiques

Les anomalies chromosomiques additionnelles à la translocation t(9;21) sont péjoratives et sont retrouvées dans 5 à 10 % des cas dès la phase chronique [95]. Ces ACA doivent être prises en compte, car certaines d'entre elles sont associées à un pronostic défavorable et sont dites majeures : la trisomie 8 ou 19, la duplication du Ph1 et l'iso-chromosome 17q [96]. Elles font partie des signaux d'alarme au diagnostic dans les recommandations ELN et sont associées à une diminution de la survie sans progression ou sans évènement [97]. D'autres

anomalies n'ont pas d'impact pronostique au diagnostic telles que la perte du chromosome Y, la trisomie 21, la monosomie 7, la monosomie 17 et la t (3; 21) (q26;q22) [96, 97].

VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. Lors de la phase chronique

Avant la mise en évidence de la translocation t (9;22) par analyse cytogénétique (caryotype) ou la mise en évidence du transcrit de fusion BCR-ABL en biologie moléculaire, les diagnostics différentiels sont ceux d'une hyperleucocytose associée à une myélémie.

A. Hyperleucocytoses réactionnelles ou réactions leucémoïdes

- Elles se voient dans les infections aiguës sévères ou infections chroniques, au cours de la tuberculose des organes hématopoïétiques, les syndromes inflammatoires, les syndromes paranéoplasiques par synthèse de cytokines stimulant la granulopoïèse [98], lors d'une corticothérapie et à la phase de régénération médullaire après aplasie.
- L'hyperleucocytose est modérée avec un taux de GB qui est souvent inférieur à 50 G/L, la myélémie est modeste, avec un taux faible de promyélocytes. Les basophiles et les blastes sont absents.
- On ne retrouve pas de réarrangement BCR-ABL, ce qui permet d'exclure une LMC.

B. Autres SMP Ph1 négatifs

- Thrombocytémie essentielle : diagnostic d'exclusion. L'hyperleucocytose est modérée (15 à 20 G/L), myélémie rare et plaquettes très élevées. Il n'y a pas de Ph1 ni de transcrit BCR-ABL, mutation JAK2V617F positive dans 50% des cas [1].
- Maladie de Vaquez ou polyglobulie de Vaquez (PV): masse sanguine élevée, présence d'une hyperplasie médullaire globale à prédominance érythroblastique et mégacaryocytaire. Pas de Ph1 ni de transcrit BCR-ABL. JAK2V617F positive dans 97% des cas [1].
- La myélofibrose primitive : peut se présenter sous une forme hyper cellulaire. Elle se manifeste par une érythroblastose >10%, myélémie et dystrophie érythrocytaire (dacryocytes, schizocytes). Le Ph1 et le transcrit BCR-ABL sont absents. JAK2V617F positive dans 50% des cas [1].

C. Syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques (SMP/SMD)

- Leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC) : considérée comme LMMC/SMD-like ou LMMC/SMP-like selon le degré de la leucocytose. La forme proliférante associe splénomégalie, hyperleucocytose, myélémie, une importante monocytose > 1G/L persistante pendant plus de 3 mois (sans autre cause), dysplasie sur au moins une lignée, blastose sanguine et médullaire < 20%. Absence de Ph1, absence de réarrangement PDGFR (A et B) [99].
- Leucémie myéloïde chronique atypique (LMCa) : il s'agit d'une leucémie très rare (son incidence exacte est inconnue, probablement < 1 % des LMC) qui se distingue par la dysplasie de la lignée granuleuse et l'absence de BCR-ABL. Elle correspond à une LMMC sans monocytose, fortement associée à la mutation CSF3R. La maladie est agressive, d'évolution spontanée vers la transformation blastique en 1 à 2 ans, le seul traitement potentiellement curatif étant la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

2. Lors de la phase aiguë

Le problème diagnostique est celui des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) à Ph1+. La LAL à Ph1 constitue le diagnostic différentiel possible d'une LMC en phase de transformation aiguë de phénotype lymphoïde. Si la présence d'une splénomégalie et d'une myélémie associée à une basophilie oriente plutôt vers un diagnostic de LMC acutisée, seul le caryotype réalisé lors de la rémission après chimiothérapie d'induction permettra de trancher, en montrant dans le cas d'une LMC acutisée la persistance du chromosome Ph1 dans toutes les métaphases analysées.

VIII. FORMES CLINIQUES

1. LMC sans chromosome Philadelphie

Elles sont rares, elles représentent 5 à 10 % des LMC. Dans ces formes, Le Ph1 n'est pas retrouvé au caryotype conventionnel, mais cette absence du Ph1 peut n'être qu'apparente. En effet il existe des formes à fort mosaïcisme avec un nombre relativement faible de cellules Ph1+, il faut alors examiner un nombre suffisant de mitoses pour le trouver. La FISH, ainsi que les techniques de biologie moléculaire permettent de résoudre de tels problèmes.

Le réarrangement BCR-ABL est donc retrouvé par biologie moléculaire (RT-PCR). Les caractéristiques cliniques, pronostiques ainsi que la réponse au traitement sont les mêmes que celles de la LMC Ph1+ [100].

2. LMC à polynucléaires neutrophiles

Elles sont plus observées chez le sujet âgé. Le tableau clinique est dominé par une volumineuse splénomégalie. L'hyperleucocytose est importante faite presque exclusivement de PNN et dans la moelle, une hyperplasie cellulaire considérable avec un pourcentage élevé de cellules granuleuses mûres. Sur le plan moléculaire, Le point de cassure sur le gène BCR se fait au niveau de la région μ -BCR, entre les exons 19 et 20 conduisant à un ARN messager de type e19a2. L'évolution est plus indolente avec moins de transformation aigue [101].

3. Formes avec hyperplaquettose

Certaines formes avec thrombocytose isolée s'avèrent comporter un chromosome Ph1 au diagnostic et leur évolution est généralement proche de la LMC Ph1+ typique.

4. Formes à éosinophiles et formes à basophiles

Ce sont des LMC Ph1+ où la composante éosinophile et/ou basophile est plus importante. Le taux de basophiles dans le sang $\geq 20\%$ est un critère de passage à une phase d'accélération de la LMC. Ces cas sont en général de mauvais pronostic. Ils sont à différencier des leucémies à éosinophiles Ph1 négatifs.

5. Formes d'emblée acutisées

Elles sont de mauvais pronostic. Le tableau hématologique initial est celui d'une leucémie aigüe. Il s'agit d'une LMC vue d'emblée à la phase de transformation aigüe, avec une importante splénomégalie, un taux élevé de myélémie, de basophiles, d'éosinophiles et des plaquettes. Le caryotype médullaire montre 100 % de cellules Ph1+ avec une fréquence des ACA. On trouve le plus souvent le remaniement BCR-ABL habituel de la LMC, le réarrangement du gène BCR-ABL se situe dans la région m-BCR conduisant à un transcrit de type e1a2.

IX. EVOLUTION

La LMC s'installe de façon insidieuse et l'évolution naturelle en l'absence de traitement se fait en 3 à 5 ans vers une leucémie aigüe rapidement mortelle. Cette évolution se fait généralement en trois phases [102] : la phase chronique (PC), la phase accélérée (PA) et la phase blastique (PB).

Environ 97% des patients se présentent à la phase chronique de la maladie [2], 1.6% sont diagnostiqués à la phase d'accélération et 1.4% en phase blastique d'emblée. La majorité des patients évoluent vers la phase accélérée puis blastique, mais 20% transitent directement à la phase blastique sans passer par une accélération.

1. Phase chronique

Type de description

2. Phase d'accélération

La phase d'accélération se caractérise par une résistance croissante aux traitements et précède la survenue de la transformation aiguë. Sa durée est de 12 à 18 mois maximum. Chez certains patients, cette phase passe inaperçue ou est inexistante. La phase blastique n'en est alors que plus intense voire « explosive » [103]. La symptomatologie clinique se traduit en général par une aggravation des signes cliniques de la phase chronique avec majoration notoire de la fièvre et du volume de la rate.

Cette phase se définit par la présence de 10 à 19 % de blastes sanguins ou médullaires selon l'OMS 2016 [1] ou par un taux de blastes dans le sang ou la moelle de 15 à 29% ou blastes plus promyélocytes > 30% dans le sang ou dans la moelle avec un taux de blastes < 30% selon l'ELN 2013 [6] (tableau 1).

L'évolution cytogénétique clonale avec augmentation du nombre de ph1 dans l'organisme, est l'élément clé de cette phase. Elle touche pratiquement une moitié des patients. C'est un marqueur de progression de la maladie et elle est généralement évocatrice de mauvais pronostic. Le caryotype peut montrer des anomalies surajoutées, telles que des trisomies 8 ou 19 ou des doubles ph1. L'hémogramme et le myélogramme sont aussi modifiés : augmentation de l'hyperleucocytose.

3. Phase blastique

La phase blastique ou phase d'acutisation survient dans un délai médian de 4 ans. Phase terminale de la maladie dont l'espérance moyenne de vie est de 3 à 6 mois avec une augmentation de la résistance au traitement et un tableau clinique semblable à celui de la leucémie aiguë. Suivant l'expression des marqueurs cellulaires de surface, on distingue les types suivants [36] :

- Crise blastique myéloïde : 60–70 %.
- Crise blastique lymphoïde : 20–30 % des cas.
- Autres ou formes mixtes : 10 %.

Cette phase se définit par la présence de plus de 20 % de blastes sanguins ou médullaires (OMS 2016) ou plus de 30 % de blastes sanguins ou médullaires selon l'ELN 2013 (tableau 1). Elle s'accompagne en général d'une majoration des signes cliniques d'accélération : altération de l'état général avec perte de poids et sueurs nocturnes, splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire, complications infectieuses. Mais aussi parfois d'une symptomatologie propre : fièvre, hépatomégalie, adénopathies, nodules sous-cutanés, lésions hémorragiques et douleurs osseuses.

Des localisations blastiques extra-médullaires peuvent également se voir, notamment une atteinte méningée ou des chloromes des tissus mous. La probabilité d'obtenir une seconde phase chronique est faible et celle-ci est de courte durée. Il y a systématiquement rechute [39].

Une étude basée sur la RT-PCR quantitative a montré que l'augmentation de l'expression du transcrit semble précéder de quelques mois le passage de la phase chronique vers l'accélération et la transformation [104]. On constate également de nombreuses anomalies moléculaires portant sur le nombre de chromosomes (trisomies 8, 19, double Ph1).

L'avènement des thérapeutiques ciblées : Inhibiteurs de tyrosine kinase notamment l'imatinib a complètement bouleversé cette évolution, avec des taux de survie nettement améliorés.

Tableau 1: Critères clinico-biologiques définissant les phases accélérée et blastique de la LMC

Phase/ critères	Critères ELN 2013	Critères OMS 2016
Phase accélérée	-15-29% de blastes (sang ou moelle) ou > 30% de blastes + promyélocytes (sang ou moelle) avec < 30% de blastes -Basophilie sanguine ≥ 20% -Thrombopénie persistante (< 100 G/L), non liée au traitement -ACA dans les cellules Ph1+ (double Ph1, +8, +19, iso chromosome 17q, anomalies du chromosome 3) au diagnostic ou sous traitement	-10-19% de blastes (sang ou moelle) -Basophilie sanguine ≥ 20% -Thrombocytose > 1000 G/L non contrôlée par le traitement ou thrombopénie < 100 G/L non liée au traitement -Persistance ou augmentation de la leucocytose (> 10 G/L) et/ou persistance ou augmentation de la splénomégalie ne répondant pas au traitement -ACA dans les cellules Ph1+ au diagnostic ou sous traitement.
Phase blastique	-≥ 30% blastes (sang ou moelle) -Prolifération blastique extramédullaire (en dehors de la rate)	-≥ 20% blastes (sang ou moelle) -Prolifération blastique extramédullaire (en dehors de la rate)

ELN : European Leukemia Net, OMS : organisation mondiale de la santé, ACA : anomalies chromosomiques additionnelles, G/L : giga/litre, Ph1 : chromosome de Philadelphie.

X. COMPLICATIONS

Notées surtout à la phase chronique et en l'absence de traitement :

1. Leucostase

Liée à une hyperleucocytose majeure avec atteinte microcirculatoire diffuse et stase des cellules le long des vaisseaux.

- Leucostase pulmonaire : détresse respiratoire aiguë (dyspnée, fièvre, hypoxie sévère, réfractaire, infiltrats interstitiels diffus à la radiographie du thorax). On peut avoir des hémorragies alvéolaires, pneumopathie de lyse et embolie pulmonaire.
- Leucostase cérébrale : va de la céphalée aux troubles de la conscience voire coma.

2. Thromboses

Liées à l'hyperleucocytose et la thrombocytose.

- Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs
- Thrombose des veines sus-hépatiques : Budd-Chiari (tableau d'hypertension portale)

- Thrombose de la veine cave, des veines rétiniennes
- Infarctus splénique
- Priapisme : thrombose des corps caverneux, urgence thérapeutique, nécessitant une prise en charge conjointe uro-hématologique [105].

3. Hémorragies

Durant la phase chronique, des ecchymoses, des épistaxis et des hémorragies lors d'interventions chirurgicales ou dentaires peuvent se voir. Elles sont dues à des anomalies de l'hémostase liées à une thrombopathie même dans les cas avec thrombocytose. Au moment de la transformation aiguë, les hémorragies sont dues à la thrombopénie. Elles peuvent concerner les viscères, les organes des sens ou le système nerveux central.

4. Crise de goutte et précipitations uratiques dans les voies urinaires

Elles sont rares et risquent d'être provoquées par le traitement, d'où la nécessité de précautions à prendre systématiquement en début de traitement pour les prévenir (hyperhydratation, alcalinisation des urines, hypo-uricémiants).

5. Infarctus splénique

Il se manifeste par des douleurs vives de l'hypochondre gauche avec irradiation vers l'épaule et fièvre.

CHAPITRE 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA LMC

I. HISTORIQUE

L'évolution des traitements de la LMC est une histoire longue et passionnante.

- Le premier traitement symptomatique de la LMC a été publié par Heinrich Lissauer en 1865. Il préconisait l'utilisation d'une solution d'arsénite de potassium (titrée à 1 % en trioxyde d'arsenic). Ce produit découvert par Thomas Fowler en 1786 (appelé liqueur de Fowler) a été utilisé pendant plus d'un siècle comme médicament ou tonique [106].
- La splénectomie ou l'irradiation splénique, utilisée dès la fin du XIXe siècle en tant que traitement palliatif, apportait une amélioration temporaire chez certains patients en phase chronique de leur maladie.
- La chimiothérapie conventionnelle reposant sur le busulfan (dès les années 1950) ou l'hydroxyurée (années 1970) permettait la normalisation de l'hémogramme. Cependant ces traitements ne permettaient pas d'éliminer le clone malin et de stopper l'évolution naturelle de la maladie vers une leucémie aiguë [107].
- L'interféron- α , introduit par le centre médical MD Anderson (Texas, USA) au début des années 1980, était capable d'induire des rémissions cytogénétiques complètes (absence de Ph1) chez une minorité de patients (moins de 20 %). L'association de la cytarabine (ou cytosine arabinoside), à l'interféron- α a permis d'améliorer le taux de réponse cytogénétique et le pourcentage de survie à 3 ans (86 % vs 79 %) [108].
- L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a représenté également au début des années 1980 un progrès majeur dans la prise en charge. C'est le seul traitement curatif de la LMC. Elle est cependant associée à un risque important de morbidité et de mortalité. Elle est idéalement réservée aux patients de moins de 45 ans avec un donneur approprié.
- Le début des années 2000 a été marqué par une révolution thérapeutique, avec l'arrivée du premier ITK : l'Imatinib Mésylate (IM), ce médicament a ouvert la voie à une thérapie ciblée particulièrement efficace. L'imatinib a été validé en mai 2001

pour le traitement des LMC-PC. Après 6 ans de traitement par imatinib de patients diagnostiqués en phase chronique, la survie globale est voisine de 90 % [109]. A partir de 2006, une nouvelle génération d'ITK, a présenté une nouvelle alternative thérapeutique pour des patients intolérants ou résistants à l'imatinib. L'allogreffe de CSH n'est réservée qu'à une minorité de patients après échec ou intolérance à tous les ITK ou dans les formes avancées de la maladie [110].

II. INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE (ITK)

Les ITK sont des molécules de bas poids moléculaire qui diffusent à l'intérieur de la cellule leucémique et ciblent le domaine SH1 à activité tyrosine kinase de l'oncoprotéine cytoplasmique BCR-ABL. En se fixant de manière compétitive sur le site de liaison de l'ATP, les ITK empêchent l'autophosphorylation de la kinase et la phosphorylation de ses substrats. Ce blocage de la cascade de phosphorylation interrompt ainsi la signalisation cellulaire en aval et permet de rétablir le contrôle de la prolifération en induisant l'apoptose de la lignée cellulaire Ph1+ (figure 17) [111]. Par rapport au traitement de référence antérieur, les ITK offrent une réponse thérapeutique plus rapide, profonde et durable avec un profil de tolérance plus favorable et une survie améliorée. Ainsi les inhibiteurs de tyrosine kinase ont révolutionné la prise en charge et le pronostic de la LMC [112]. Les premiers essais cliniques de phase I et II ont débuté en 1998 et ont été publiés en 2001 [113]. Ces molécules sont désormais la base du traitement de la LMC. Ils ont, pour la plupart, une dénomination commune internationale se terminant par le suffixe TINIB [114]. Cinq ITK ont été mis sur le marché : l'imatinib (ITK de première génération), le nilotinib, le dasatinib, le bosutinib (ITK de deuxième génération) et le ponatinib (ITK de troisième génération).

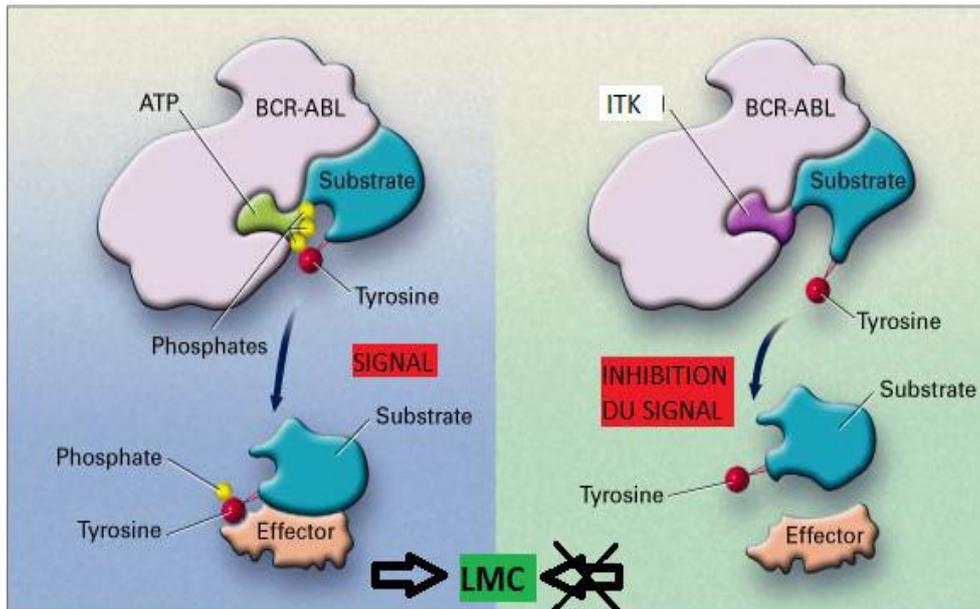


Figure 17: Mécanisme d'action des ITK

1. ITK de première génération : Imatinib (Glivec®, Novartis)

A. Structure

L'imatinib mésylate (Glivec®) est une molécule découverte à la fin des années 1990 [115], initialement baptisée STI571 (signal transduction inhibitor 571), est un dérivé de la famille des 2-phényl amino-pyrimidines avec une structure analogue à l'ATP [116].

B. Mécanisme d'action

L'imatinib a une affinité sélective pour la kinase chimérique BCR-ABL en agissant par compétition avec l'ATP en se liant au domaine catalytique de celle-ci lorsque la protéine est dans sa forme inactive (inhibiteur de type II) bloquant ainsi la reconnaissance du substrat et empêchant la phosphorylation et inhibant les cascades de signalisation [50]. La molécule va donc inhiber le développement et provoquer l'apoptose des cellules exprimant le gène BCR-ABL mais n'affectera pas les cellules normales [117]. Cependant, l'imatinib ne permet pas d'éradiquer la totalité des cellules leucémiques donc il ne peut pas entraîner à lui seul la guérison de la LMC.

Il peut également cibler efficacement les PDGF-R A et B (Platelet Derived Growth Factor-Receptor) et le CD117 (récepteur membranaire codé par le gène c kit, Stem cell factor)[118]. Il possède donc une action anti-tumorale sur différents types cellulaires, incluant les cellules de la LMC mais aussi les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP)

associés à des réarrangements du gène du PDGFR, les tumeurs stromales gastro-intestinales malignes CD117 positives (GIST) , le syndrome hyper-éosinophilique à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR alpha et les fibrosarcomes, ainsi qu'une action d'inhibition de l'angiogenèse tumorale [118].

C. Efficacité

L'imatinib est le plus étudié des ITK. Il a obtenu l'AMM dans la LMC en phase chronique d'abord en 2^{ème} intention en 2001 puis en 1^{ère} intention en 2002 devant les résultats spectaculaires des études de phase II et phase III [117, 119]. Les résultats de l'étude IRIS ont bouleversé la prise en charge de la LMC. Cette étude randomisée, internationale a permis de démontrer l'efficacité et surtout la supériorité de l'imatinib par rapport à l'interféron. Le suivi à 8 ans, confirme toujours la supériorité de l'imatinib et la durabilité des réponses hématologique, cytogénétique et moléculaire avec 83 % de survie sans progression (PFS) et 85 % de survie globale (93% si cause de décès reliée uniquement à la LMC)[120]. L'imatinib est ainsi devenu le traitement de référence de la LMC et le modèle d'une thérapie ciblée dans le domaine des affections malignes. D'autres études ont permis de confirmer l'efficacité de l'imatinib dans le traitement de la LMC [17, 121, 122].

D. Pharmacocinétique

Il s'agit d'un sel hydrosoluble qui peut être administré oralement [123]. Son absorption est rapide et légèrement diminuée par la prise concomitante d'un repas riche en lipides, avec une excellente biodisponibilité de 98%. Le métabolisme se fait majoritairement via le cytochrome P-450 au niveau du foie. La demi-vie de l'imatinib est de 18 heures autorisant son administration en une prise journalière unique. Son élimination est essentiellement biliaire; moins de 10% de la dose d'imatinib ingérée sont retrouvées sous forme inchangée dans les urines [124].

E. Posologie

L'imatinib est disponible sous forme de comprimé pelliculé dosé à 100 mg et 400 mg. La posologie varie en fonction de l'indication et du stade d'évolution de la pathologie. Chez l'adulte elle est comprise entre 400 et 800 mg par jour : soit 400 mg/jour en phase chronique de la maladie, 600 mg/jour en phase accélérée et 600 à 800 mg/jour en phase blastique. La combinaison de l'imatinib à cette posologie avec une chimiothérapie a permis

l'amélioration des résultats et si une RCyC est obtenue, l'allogreffe de CSH est de nouveau envisagée [125].

La dose prescrite doit être administrée par voie orale avec un grand verre d'eau au cours d'un repas pour réduire le risque d'irritation intestinale. Les doses de 400 mg ou 600 mg devront être administrées en une prise par jour, tandis que la dose journalière de 800 mg devra être répartie en deux prises de 400 mg par jour matin et soir. Chez l'enfant et l'adolescent, la posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m²). Elle est de 260 mg/m² en phase chronique et 340 mg/m² en phase avancée.

F. Optimisation de la dose d'imatinib

La probabilité de la réponse moléculaire à l'imatinib était corrélée aux taux résiduels d'imatinib avec un seuil optimal de concentration résiduelle autour de 1000 ng/ml [126]. Plusieurs études randomisées se sont intéressées pour déterminer l'intérêt de doses d'emblée élevées en phase chronique :

- SPIRIT (STI Prospective International Randomized Trial) [127], essai multicentrique français de phase III : plus de réponse moléculaire et de bonne qualité avec une dose intermédiaire de 600 mg/j dans 24 mois.
- Étude allemande CML IV [128] : plus d'efficacité avec une RMM à 12 mois en faveur de la dose de 800 mg/j.
- Actuellement une étude du groupe Fi-LMC, prospective (OPTIM-IM) teste l'impact d'une augmentation de dose en fonction de la concentration résiduelle d'IM [129].

2. ITK de deuxième génération

Malgré une efficacité prouvée, des cas de résistance primaire et surtout secondaire ont amené à partir de 2005 au développement d'ITK de seconde génération tel que le nilotinib (TASIGNA®), le dasatinib (SPRYCEL®) et plus récemment le bosutinib (BOSULIF®).

A. Dasatinib (Sprycel®, Bristol-Meyers Squibb)

Le dasatinib est une molécule qui a des caractéristiques essentielles qui le différencie de l'imatinib : une puissante activité inhibitrice de BCR-ABL in vitro (325 fois plus actif que l'imatinib [130]), une puissante activité inhibitrice de SRC kinases [131] qui sont activées lors des transformations lymphoblastiques de LMC et dans la LAL Ph1+ et une inhibition efficace de la plupart des formes mutées d'ABL .

Le dasatinib, commercialisé sous le nom de Sprycel®, a obtenu l'AMM en 2006, en 2^{ème} ligne dans la LMC chez l'adulte quelle que soit la phase de la maladie, en cas de résistance ou intolérance à l'imatinib et dans la LAL Ph1+. Son efficacité a été démontrée dans un large essai international de phase II [132] incluant 186 patients intolérants ou résistants à l'imatinib. La dose recommandée, en une administration quotidienne, est de 100 mg pour la phase chronique et de 140 mg dans la phase accélérée ou blastique. En 2010, il a obtenu l'AMM en première ligne de traitement pour les patients nouvellement diagnostiqués en phase chronique, et toujours à la même posologie. Une augmentation ou une réduction de la dose est recommandée en fonction de la réponse et de la tolérance au traitement. L'étude qui a conduit à l'obtention de cette AMM est l'étude DASISION (dasatinib versus imatinib study in treatment-naive CML patient). C'est une étude de phase III, internationale, multicentrique, comparant 100 mg par jour de dasatinib à 400 mg d'imatinib [133]. Les résultats ont été très concluants, dès 12 mois de traitement, le dasatinib a vite montré sa supériorité pour l'obtention des RCyC (83% vs 72%) et même des RMM (46% vs 28%). Ce qui est important à retenir est le fait qu'aucun patient ayant obtenu la RMM n'a progressé vers une phase accélérée ou une crise blastique. A 5 ans de recul, les résultats sont confirmés (RMM=76% vs 64%. RM4.5=42% vs 33%), le dasatinib en première ligne permet d'obtenir une réponse plus rapide et plus profonde qu'avec l'imatinib. Par ailleurs, des réponses plus profondes à 3, 6 ou 12 mois de traitement sont associées avec un meilleur taux de survie globale et survie sans progression à 3 ans [134].

B. Nilotinib (Tasigna®, Novartis)

Le nilotinib est un inhibiteur des tyrosines kinases BCR-ABL, PDGF-R et c-kit. Sa puissance inhibitrice vis-à-vis de BCR-ABL et son affinité pour BCR-ABL sont supérieures à celles de l'imatinib. De plus, il inhibe la plupart des mutants résistants à l'imatinib in vitro.

La première AMM du nilotinib a été obtenue en 2007, pour des patients en seconde ligne de traitement. Une étude de phase II a démontré l'efficacité du nilotinib chez 321 patients résistants ou intolérants à l'imatinib [135]. La dose initialement retenue était de 400 mg BID (deux fois par jour), à 12h d'intervalle et à distance des repas. Depuis 2010, il a obtenu l'AMM pour les patients nouvellement diagnostiqués en phase chronique, à 300 mg BID et toujours à distance des repas. En cas d'absence ou perte de réponse thérapeutique aucune augmentation de la dose n'est recommandée. L'étude qui a prouvé la supériorité du nilotinib

par rapport à l'imatinib est l'étude ENEST-nd (Evaluating nilotinib efficacy and safety in clinical trials – newly diagnosed patients) [136], qui comparait 3 bras : nilotinib 300 mg BID; nilotinib 400 mg BID ; imatinib 400 mg par jour. Le nilotinib a prouvé d'une part sa supériorité dans les deux bras proposés face à l'imatinib (43-44% de RMM versus 22% au bout de 12 mois de traitement) mais également en termes de rapidité d'obtention de la réponse (30% de RM4 à deux ans et 50% à trois ans)[137]. Le profil de sécurité s'est également révélé plus favorable au nilotinib qu'à l'imatinib, notamment à la dose de 300 mg BID. C'est donc cette dose de 300 mg BID qui sera retenue pour l'AMM en première ligne. Les résultats après 5 ans de suivi dans cette étude sont toujours favorables pour le nilotinib. Plus de la moitié des patients dans les deux bras nilotinib (54% dans le bras 300mg) ont obtenu une RM4.5, contre seulement 31% des patients dans le bras imatinib (RM4=66% vs 42%). Par ailleurs, le nilotinib apportant des réponses moléculaires plus nombreuses et plus rapides que l'imatinib, est associé avec un risque plus faible de transformation vers une phase avancée de la maladie (phase accélérée ou crise blastique) et donc un meilleur pronostic de survie pour les patients.

C. Bosutinib (Bosulif®, Pfizer)

C'est le plus récent des ITK2. C'est un inhibiteur spécifique de BCR-ABL et des Src kinases avec une activité intrinsèque 45-50 fois plus puissante que l'imatinib. Il inhibe la plupart des mutants résistants à l'imatinib in vitro et chez la souris. Le bosutinib, commercialisé sous le nom de Bosulif®, a obtenu l'AMM en 2013 en Europe, en 2^{ème} ligne dans la LMC chez l'adulte quelle que soit la phase de la maladie. Un essai de phase II a démontré l'efficacité du bosutinib chez 283 patients résistants ou intolérants à l'imatinib [138]. La dose recommandée de bosutinib est de 500 mg, une fois par jour, par voie orale, au moment des repas, une augmentation de la dose à 600 mg, une fois par jour, pourra être envisagée en cas d'absence de réponse. Deux essais de phase III d'enregistrement ont comparé le bosutinib à l'imatinib à 400 mg par jour dans la LMC-PC nouvellement diagnostiquée [139, 140]. Dans l'essai BELA, le bosutinib était administré à la dose de 500 mg par jour et, dans l'étude BFORE, à celle de 400 mg par jour. C'est cette deuxième étude qui a permis l'octroi d'une AMM au bosutinib en première ligne en 2017. Le taux de réponse moléculaire précoce était de 75,2 % dans le bras bosutinib et de 57,3 % dans le bras imatinib, et le taux de RMM à 12 mois était de 46,6 % dans le bras bosutinib et de 36,2 % dans le bras imatinib. Un suivi plus long est nécessaire pour apprécier l'impact du bosutinib en termes de DMR. Par ailleurs

la survie globale des patients traités par bosutinib ne diffère pas de celle des patients traités par imatinib [140].

3. ITK de troisième génération : Ponatinib (Iclusig®, Ariad)

Le ponatinib est un ITK de 3^{ème} génération (ITK3) de type II se fixant uniquement dans la conformation inactive de BCR-ABL. Il est potentiellement l'un des médicaments les plus puissants contre la LMC actuellement sur le marché (500 fois plus que l'imatinib). À la différence des autres inhibiteurs, il ne contracte pas de liaison hydrogène avec la thréonine en position 315. Il est ainsi efficace, du moins in vitro, sur toutes les mutations, y compris la substitution T315I, mutation génétique particulière et assez fréquente, présente chez 20% de patients atteints de LMC résistantes aux ITK [141]. Il possède également une activité inhibitrice vis-à-vis de c-Kit, PDGFR, les Src kinases mais aussi VEGFR et FGFR et Fms-Like Tyrosine kinase 3 (FLT3).

La décision d'autorisation a été obtenue suite à un processus accéléré basé sur les résultats de l'étude de phase II, appelé PACE (Ponatinib Ph1+ ALL and CML Evaluation) chez des patients atteints de LMC ou de LAL Ph1+ qui étaient résistants ou intolérants à un traitement antérieur par un ITK ou qui présentaient une mutation T315I de la protéine BCR-ABL [142]. Le ponatinib a été administré par voie orale à la dose de 45 mg une fois par jour. Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose quotidienne pouvait être réduite à 30 mg ou à 15 mg [142]. Dans cette étude, 56 % des patients ont obtenu une réponse cytogénétique majeure (RCyM) à 12 mois ; parmi eux, 51% avaient développé une résistance ou avaient eu des effets indésirables inacceptables et 70% étaient porteurs de la mutation T315I.

Une étude de phase III, EPIC, testant le ponatinib en première ligne de traitement versus imatinib avait débuté [143]. Elle a malheureusement été stoppée en raison des effets secondaires trop dangereux (thromboses veineuses et artérielles) que cette molécule provoquait et qui étaient probablement associés à la dose administrée trop importante (45 mg par jour).

4. Médicaments génériques

Les génériques de l'imatinib [144, 145] sont maintenant disponibles dans le monde entier et le générique du dasatinib sera bientôt disponible. Les génériques de qualité présentent des avantages en ce qui concerne le coût qui est souvent considérablement réduit, ce qui rend les médicaments plus abordables et donc plus disponibles pour les patients aux ressources limitées.

Tant qu'un médicament générique répond aux normes nationales du pays concerné en termes de qualité de production, de biodisponibilité et d'efficacité, il constitue alors une alternative acceptable au princeps. Le suivi de la réponse aux génériques doit être le même qu'avec les médicaments de marque, mais si un patient passe d'une marque à un produit générique, une vigilance accrue pendant les 6 premiers mois en termes de maintien de la réponse et d'observation de nouveaux événements indésirables est recommandée. Il est recommandé que le patient continue d'utiliser la même marque générique dans la mesure du possible, afin d'éviter les effets secondaires potentiels dus à des changements dans la structure du médicament, la biodisponibilité et l'excipient.

III. NOUVEAUX TRAITEMENTS ET NOUVELLES STRATEGIES

1. Inhibiteurs allostériques

Les inhibiteurs allostériques modifient la conformation de la protéine et de son domaine kinase. Ils ne se fixent pas au niveau du site de liaison à l'ATP. Ils peuvent, comme GNF2 et ABL001 (Asciminib), mimer l'auto-inhibition de la protéine ABL non réarrangée en se fixant sur le site d'insertion du groupement myristoyl (figure 18) [50]. Leur utilisation, en association avec un ITK, permettrait de réduire le risque de résistance car une telle combinaison présenterait l'avantage de cibler le domaine des ABL kinases en deux endroits distincts, ce qui empêcherait, théoriquement, une résistance au traitement associée à une mutation ponctuelle [146]. Plusieurs études sont actuellement en cours concernant ABL001. Un essai de phase I [147] cherche à établir la dose maximale tolérée ainsi que la dose recommandée à la fois pour la molécule seule ainsi que pour son association avec un ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne (imatinib, nilotinib ou dasatinib).

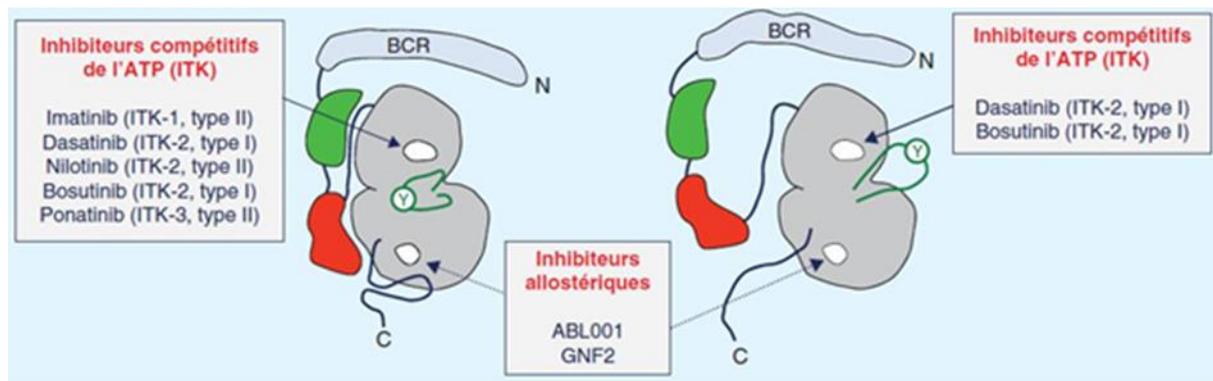


Figure 18: Représentation des sites d'actions des ITK et inhibiteurs allostériques

2. Association Interféron-ITK

L'association IFN- α plus ITK a démontré de bonnes réponses moléculaires chez les patients atteints de LMC, avec des taux de réponse moléculaire significativement plus élevés identifiés chez les patients traités par imatinib plus IFN- α ou IFN- α pégylé par rapport à l'imatinib seul [127, 148]. De même, le dasatinib plus IFN- α pégylé a montré une efficacité prometteuse dans un essai de phase II de 40 patients LMC-PC [149], et l'IFN- α pégylé combiné au nilotinib a entraîné une DMR, avec une étude de phase II de 41 patients atteints de LMC (NILOPEG), avec 7 (17%) patients atteignant une RM4,5 après 1 an de traitement [150]. Une analyse intermédiaire de l'étude PETALS, qui évaluait les taux cumulatifs de RM4,5 après 12 mois de traitement par nilotinib ou nilotinib plus IFN chez 200 patients nouvellement diagnostiqués de LMC-PC, a montré des taux de DMR statistiquement significatifs en faveur du bras de traitement combiné à 12 mois [151]. De même, les résultats intermédiaires de l'étude PINNACLE ont également suggéré que la thérapie d'association avec le nilotinib plus IFN- α pégylé aboutit à des taux favorables de réponses moléculaires par rapport au nilotinib en monothérapie [152].

3. Pioglitazone

Concernant la pioglitazone, un antidiabétique, agoniste sélectif des récepteurs nucléaire PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptors), il semblerait que ce médicament puisse agir sur la voie STAT5 impliquée dans le maintien de l'état de quiescence des cellules souches leucémiques (CSL) et ainsi permettre l'érosion de ce compartiment [50]. Une étude à long terme et portant sur une cohorte importante de patients en RMM mais non en DMR est en cours afin de tester l'association imatinib et pioglitazone. Les premiers résultats de cette étude ont été publiés en 2017 et semblent indiquer une bonne tolérance de l'association ainsi qu'un taux favorable d'obtention de RM4.5 chez 56 % des patients à 12

mois versus 23 % chez des patients traités par imatinib seul [153]. Cette association semblerait ainsi avoir une incidence sur la maladie résiduelle.

4. Omacetaxine

L'omacetaxine mepesuccinate ou omacetaxine, permet donc une nouvelle approche pour le traitement de la LMC, qui, contrairement aux ITK, ne nécessite pas de se lier à BCR-ABL et n'est donc pas sensible aux mutations de la protéine. Cette nouvelle molécule est donc efficace même chez les patients résistants aux ITK. Elle agit comme un inhibiteur de la synthèse protéique, elle réduit donc la synthèse d'oncoprotéines (et donc notamment de BCR-ABL) et induit l'apoptose des cellules souches leucémiques. Des études ont déjà montré l'efficacité de ce traitement chez des patients précédemment traités par ITK. La prise du traitement est plus contraignante que les ITK puisqu'il s'agit d'une injection sous cutanée. La posologie habituelle est de 1,25 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours par mois en dose d'attaque jusqu'à une réponse hématologique, puis une dose d'entretien de 1,25 mg/m² pendant 7 jours tous les 28 jours [154].

5. Immunothérapie

De plus en plus d'études tendent à suggérer que le système immunitaire affecte le pronostic de la LMC comme pour d'autres pathologies cancéreuses [155]. Dans la plupart des tumeurs solides, les lymphocytes T ont été associés à un pronostic positif. Concernant la LMC, il a été observé une augmentation de l'expression de marqueurs d'épuisement PD1, TIM3 et CTLA4 par les lymphocytes T CD4+ et CD8+ dans la moelle osseuse de patients atteints de LMC comparativement à des patients sains [155]. En combinant ces données immunitaires avec les paramètres biologiques et cliniques des patients, cette étude montrait un intérêt à poursuivre des essais sur l'association d'immunomodulateurs avec les ITK afin d'obtenir une réponse moléculaire profonde. Dans ce sens, une étude de phase II est actuellement en cours afin d'évaluer l'apport d'un immunomodulateur avec un traitement par ITK. L'essai ACTIW, visant à sélectionner suivant un plan adaptatif, différentes molécules d'intérêt dans le but d'augmenter le taux de DMR, propose entre autres d'associer à l'ITK que reçoit le patient, de l'Avelumab (anticorps anti PD-L1) qui agit en supprimant l'effet inhibiteur du PD-L1 sur les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques mais également en induisant une lyse directe des cellules tumorales par les cellules Natural Killer (NK) via la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps.

IV. RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

L'European Leukemia Net est un réseau de recherche d'excellence financé par l'Union Européenne, qui a fourni des recommandations de traitement et de prise en charge des patients atteints de LMC en 2006 [79], en 2009 [3], puis en 2013 [6] et de nouveau en 2020 [14] pour intégrer de nouvelles données, en particulier celles concernant les arrêts de traitement et l'inclusion du Bosutinib en 1^{ère} ligne à la dose de 400 mg/j [140].

À l'exception des cas de LMC nouvellement diagnostiqués pendant la grossesse, le traitement de première intention est un ITK. Un traitement de courte durée d'hydroxyurée peut être administré aux patients symptomatiques présentant une hyperleucocytose ou une thrombocytose importante en attendant la confirmation moléculaire et cytogénétique du diagnostic de LMC. L'allopurinol est souvent donné pour prévenir le syndrome de lyse tumorale. Mais, une fois le diagnostic confirmé, le traitement par ITK doit débiter.

1. Prise en charge thérapeutique de la LMC en phase chronique

A. En première ligne

Actuellement, quatre ITK ont été approuvés pour un traitement de première intention aux doses de l'AMM par la FDA américaine (Food and Drug Administration) et l'EMA (European Medicines Agency):

- Imatinib 400 mg une fois par jour, dasatinib 100 mg une fois par jour, nilotinib 300 mg deux fois par jour, bosutinib 400 mg une fois par jour.
- Le choix se fait essentiellement en fonction du profil de tolérance et de sécurité. Il faut donc tenir compte de l'âge, des comorbidités et des caractéristiques des patients.
- Cependant la progression de la maladie est plus fréquente chez les patients présentant un score de risque intermédiaire ou élevé, et la prévention de la progression de la maladie vers une phase avancée est le principal objectif du traitement par ITK chez les patients atteints de LMC-PC. Les ITK2 sont associés à un risque plus faible de progression de la maladie que l'imatinib et sont donc préférés pour les patients avec un score de risque intermédiaire ou élevé.

B. En deuxième ligne

a. En cas d'intolérance

- La décision de changer est en partie subjective, en fonction du patient, du médecin, des options de soins de support et également du niveau de réponse.
- Des doses réduites peuvent être utilisées si toutefois la réponse reste optimale.
- Sinon il est recommandé d'utiliser un autre ITK aux mêmes doses qu'en première ligne. Le choix se fera en fonction de la nature des effets secondaires et du profil du patient.

b. En cas d'échec

- Le choix se fait en fonction de l'ITK utilisé en première ligne et du profil de tolérance.
- Une analyse mutationnelle doit être effectuée. Le choix doit tenir compte de la mutation identifiée (tableau 2) [6].
- Par ailleurs, en cas d'échec après un traitement de première ligne, les ITK sont utilisés à des doses plus élevées sauf pour le dasatinib: imatinib 400 mg × 2/j, nilotinib 400 mg × 2/j, dasatinib 100 mg/j, bosutinib 500 mg/j.
- Un changement de médicament est préférable à une augmentation de la dose de l'imatinib.

Tableau 2: ITK recommandé en cas de mutation du BCR-ABL

Mutation	ITK recommandé
T315I	Ponatinib
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, Bosutinib ou Ponatinib
V299L	Nilotinib ou Ponatinib
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, Bosutinib ou Ponatinib

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

2. Prise en charge thérapeutique de la LMC en phase accélérée ou en phase blastique

- A ce stade, la recherche d'un donneur en vue d'une allogreffe doit être faite
- La greffe doit être envisagée chez tous les patients en phase blastique et chez tous les patients en phase accélérée en l'absence d'une réponse optimale.

- Les ITK2 ou ITK3 sont en général préférés à l'imatinib.
- Le nilotinib n'a pas d'indication en phase blastique.
- Les posologies recommandées sont supérieures à celles recommandées en phase chronique : imatinib : 400 mg × 2/j ; dasatinib 70 mg×2/j ou 140 mg×1/j ; bosutinib 500 mg×1/j ou ponatinib 45 mg×1/j (si mutation T315I).
- Chez les patients en phase accélérée, le traitement par ITK peut être maintenu tant qu'est maintenue une RCyC.
- Au stade de la crise blastique, une chimiothérapie cytotoxique associée à un ITK peut être utilisée pour contrôler la maladie et préparer le patient à l'allogreffe.
- L'allogreffe n'est aujourd'hui envisagée que dans certains cas, essentiellement chez des personnes jeunes ayant dans leur fratrie un donneur HLA compatible. Elle est recommandée :
 - ✓ Chez tous les patients en phase blastique au moment du diagnostic ou qui progressent en phase blastique après un traitement par ITK.
 - ✓ Pour tous les patients en phase accélérée au moment du diagnostic et qui progressent sous ITK.
 - ✓ Pour les patients en phase chronique en échec après deux lignes de traitements par ITK et qui progressent lors d'une troisième ligne par ITK.

3. ITK et conception

Pour les hommes prenant de l'imatinib, bosutinib, dasatinib ou du nilotinib, il n'y a pas de risque accru d'anomalies congénitales chez leur progéniture [156, 157]. Les données sont rares ou absentes pour le ponatinib et l'asciminib, respectivement. Des modifications de la qualité et de la morphologie du sperme peuvent être présentes au moment du diagnostic et restent inchangées après l'imatinib [158]. Par conséquent, les hommes qui envisagent la paternité n'ont pas besoin d'interrompre le traitement par imatinib ou ITK2.

Pour les femmes, la prise en charge de la LMC pendant la grossesse doit être individualisée. Le traitement par ITK doit être interrompu au cours du premier trimestre, dès que la grossesse est confirmée. Une échographie foetale doit être effectuée immédiatement. Les

options de poursuite ou d'arrêt du traitement et de poursuite ou non de la grossesse doivent être discutées de manière exhaustive.

La tératogénicité des ITK est due à une inhibition hors cible, vraisemblablement du PDGFR, au cours de l'organogénèse. La survenue d'hydrops fœtalis au début du dasatinib au cours du deuxième trimestre [159] suggère que tous les ITK sont contre-indiqués tout au long de la grossesse. Bien que l'imatinib ait été utilisé en toute sécurité au cours des deuxième et troisième trimestres, une expérience insuffisante ne permet pas son utilisation systématique [160, 161].

L'interruption de grossesse est considérée si la maladie est en phase avancée. Si le nombre de globules blancs est bas, le traitement de la LMC peut ne pas être nécessaire avant l'accouchement. L'acide acétylsalicylique et/ou l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sont indiqués pour la thrombocytose [162]. La leucaphérèse et/ou l'IFN α sont sans danger tout au long de la gestation [156, 163]. Une étroite collaboration avec les obstétriciens et des examens échographiques fœtaux réguliers sont recommandés. Une faible sécrétion d'ITK dans le lait maternel contre-indique leur utilisation pendant l'allaitement [164]. Une surveillance moléculaire étroite est recommandée pour les femmes qui prolongent la période sans traitement pour allaiter. Si la perte de la RMM après l'arrêt du traitement est confirmée, l'allaitement doit être interrompu et l'ITK doit être redémarré [164].

Les femmes éligibles à une tentative de TFR peuvent également interrompre en toute sécurité leur ITK afin de concevoir. La gestion par la suite dépend du maintien ou de la perte de la RMM. Les femmes qui perdent la RMM et sont enceintes sont susceptibles d'atteindre leur terme sans qu'il soit nécessaire de reprendre le traitement. Les femmes qui perdent la RMM et qui ne sont pas encore enceintes devraient recommencer le traitement, peut-être avec un ITK plus puissant, et pourraient essayer d'arrêter à nouveau lorsque la DMR a été rétablie et maintenue pendant le temps approprié. Plus difficile est la femme qui souhaite une grossesse sans DMR durable. Les solutions possibles incluent la substitution de l'ITK par l'IFN α [165]. Si un traitement est jugé nécessaire pendant la grossesse, l'interféron peut induire et maintenir une rémission hématologique; s'il est introduit plus tôt, l'interféron peut préserver la rémission moléculaire après l'arrêt de l'ITK [166].

V. DEFINITION DES REPONSES ET OBJECTIFS DU TRAITEMENT

1. Définition des réponses

L'ELN [6] européen en 2013 et le NCCN américain en 2018 [12] définissent les réponses optimales, intermédiaires et les échecs au traitement par ITK utilisés en première ou en deuxième ligne (tableaux 3 et 4). Des mises à jours ont été publiées en 2020 à l'ère d'arrêt des ITK (annexes 6, 7).

- Réponse optimale (zone verte): est associée avec une meilleure survie sans progression à long terme, c'est à dire, une survie comparable à celle de la population générale. Cette situation, la meilleure, indique qu'aucun changement de stratégie thérapeutique n'est nécessaire.
- Réponse sub-optimale ou alerte (zone jaune): Le traitement n'est pas aussi efficace que ce qu'il devrait, un suivi resserré doit être pratiqué afin de permettre un changement de stratégie dans les meilleurs délais en cas d'échec de traitement.
- Echec de réponse (zone rouge): Le traitement n'est pas efficace du tout et doit être changé afin de limiter le risque de progression et de décès.

Tableau 3: Définition des réponses aux ITK selon ELN 2013.

Time	Optimal response	warning	failure
Baseline	-	High risk ACA Major route CCA/Ph+	-
3 months	BCR-ABL \leq 10 % Ph+ \leq 35% (PCyR)	BCR-ABL $>$ 10 % Ph+ 36-95%	No CHR Ph+ $>$ 95%
6 months	BCR-ABL $<$ 1% Ph+ 0% (CCyR)	BCR-ABL 1- 10 % Ph+ 1-35%	BCR-ABL $>$ 10 % Ph+ $>$ 35%
12 months	BCR-ABL \leq 0,1% (MMR)	BCR-ABL 0,1-1 %	BCR-ABL $>$ 1 % Ph+ $>$ 0%
Anytime	MMR or better	CCA/Ph- (-7, or 7q-)	Loss of CHR Loss of CCyR Loss of MMR confirmed Mutations CCA/Ph+

ACA : additional cytogenetic abnormalities, CHR : complete hematologic response, CCyR : complete cytogenetic response, MMR : major molecular response, Ph+ : Philadelphia chromosome

Tableau 4: Définition des réponses aux ITK selon le NCCN 2018

BCR-ABL1 (IS)	3 months	6 months	12 months ^a	>15 months
>10% ^h	YELLOW	RED		
>1%–10%	GREEN		YELLOW	RED
≤1%	GREEN			

COLOR	CONCERN	CLINICAL CONSIDERATIONS	SECOND-LINE TREATMENT
RED	TKI-resistant disease	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient compliance and drug interactions Consider mutational analysis 	Switch to alternate TKI (CML-5) and evaluate for allogeneic HCT (CML-6*)
YELLOW	Possible TKI resistance	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient compliance and drug interactions Consider mutational analysis Consider bone marrow cytogenetic analysis to assess for MCyR at 3 mo or CCyR at 12 mo 	Switch to alternate TKI (CML-5) or Continue same TKI (other than imatinib) (CML-F*) ⁱ or Dose escalation of imatinib (to a max of 800 mg) and Consider evaluation for allogeneic HCT (CML-6*)
GREEN	TKI-sensitive disease	<ul style="list-style-type: none"> Monitor response (CML-F*) and side effects 	Continue same TKI (CML-F*) ⁱ

A l'heure actuelle, avec les progrès de la biologie moléculaire, la RT-qPCR, nous permet maintenant de définir des critères de réponse moléculaire, plus précis, plus stricts et surtout plus précoces.

Une réponse optimale est définie par une chute du ratio BCR-ABL/ABL (exprimé sur l'IS) de 1 log (10%) à trois mois (réponse moléculaire précoce), de 2 logs (1%) à 6 mois et de 3 logs (0.1%) après 12 mois de traitement (réponse moléculaire majeure). Un échec est défini lorsque la réponse moléculaire reste supérieure à 10% après 6 mois, et supérieure à 1% après 12 mois de traitement.

2. Objectifs du traitement

L'objectif d'il y a quelques années était l'obtention de la RMM qui constitue un gage d'une longue survie sans progression avec le moins d'effets indésirables possibles. Avec l'arrivée des nouveaux traitements, de plus en plus de patients atteignent ce niveau de réponse et peuvent même atteindre des réponses encore plus profondes. De nos jours, et nous en reparlerons dans le chapitre 3, le nouvel objectif est de remplir les conditions nécessaires à l'arrêt du traitement. L'éligibilité à un arrêt de traitement nécessite l'obtention d'une réponse moléculaire profonde (tableau 5) [167].

Tableau 5: Définition des réponses moléculaires profondes en RT-qPCR.

Réponses moléculaires profondes	Définitions
RM4	BCR-ABL ≤ 0,01 % IS ou transcrits BCR-ABL indétectables avec amplification d'au moins 10 000 copies du gène ABL contrôle
RM4.5	BCR-ABL ≤ 0,0032 % IS ou transcrits BCR-ABL indétectables avec amplification d'au moins 32 000 copies du gène ABL contrôle
RM5	BCR-ABL ≤ 0,001 % IS ou transcrits BCR-ABL indétectables avec amplification d'au moins 100 000 copies du gène ABL contrôle

IS : international scale

VI. SUIVI DU PATIENT ET SURVEILLANCE DE LA REPONSE AU TRAITEMENT

Le suivi des patients LMC est bien standardisé [168], les patients doivent être vus régulièrement en consultation après 1, 3, 6 et 12 mois de traitement la première année en l'absence d'évènements indésirables.

Le suivi a plusieurs objectifs : apprécier l'efficacité du traitement, détecter une intolérance au traitement, préciser le mécanisme d'échappement et suivre l'évolution de la maladie en cas de perte d'efficacité. Le suivi du traitement repose sur :

- L'examen clinique : disparition de la splénomégalie et des symptômes de la maladie.
- Le bilan biologique : hémogramme jusqu'à obtention d'une réponse hématologique complète stable, ionogramme, fonction rénale (créatininémie), uricémie et fonction hépatique (ASAT, ALAT). Le bilan est réalisé le premier mois de façon hebdomadaire puis répété une fois par mois, voire tous les 3 mois. Cela permet de détecter une éventuelle cytopénie ou toxicité hépatique ainsi que des troubles hydro électrolytiques.
- Le myélogramme et le caryotype médullaire ne sont indiqués que lorsque les transcrits BCR-ABL sont atypiques ou non mesurables, en cas d'ACA, de résistance ou de progression [14]. Une surveillance par FISH peut être nécessaire chez les patients présentant des transcrits atypiques ou non quantifiables.
- La maladie résiduelle (MRD) est évaluée également par RT-qPCR de manière trimestrielle jusqu'à l'obtention d'une réponse moléculaire majeure puis tous les 3 à 6 mois [169].

Différents critères de réponse au traitement ont été définis en tenant compte des caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie et surtout de son marqueur, le ph1 et son équivalent moléculaire le transcrit BCR-ABL (tableau 6) [6].

Tableau 6: Définitions des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires (ELN 2013)

	Définitions
Réponse hématologique	Complète (RHC) <ul style="list-style-type: none"> - Plaquettes < 450 G/L - Leucocytes < 10 G/L - Absence de myélémie et < 5% de basophiles - Absence de splénomégalie
Réponses cytogénétiques (% de métaphases Ph1+)	Complète (RCyC) : Ph1+ = 0% Majeure (RCyM) : Ph1+ = 0-1% Partielle (RCyP) : Ph1+ = 1-35% Mineure (RCym) : Ph1+ = 36-65% Minime : Ph1+ = 66-95% Absence de réponse : Ph1+ > 95%
Réponses moléculaires (ratio BCR-ABL/ABL)	Majeure (RMM= RM3) : ≤ 0,1% RM4 : ≤ 0,01% RM4.5 : ≤ 0,0032% RM5 : ≤ 0,001%

VII. INTOLERANCE AUX ITK

1. Effets secondaires

A. Imatinib

Les effets secondaires cliniques les plus fréquents sont les œdèmes superficiels, notamment périorbitaires, les crampes musculaires, les douleurs musculo-squelettiques, les nausées ou vomissements et l'accélération du transit [119]. Ces effets secondaires ont une intensité souvent faible à modérée ; ils peuvent s'atténuer au fil du temps mais, lorsqu'ils se chronicisent, ils peuvent durablement altérer la qualité de vie des patients [8]. Les cytopénies surviennent surtout pendant les premiers mois de traitement. Une cytolysse hépatique est possible et les hypophosphatémies sont fréquentes. Le médicament ne semble pas poser de problème délétère à long terme. La proportion de patients qui doivent stopper l'imatinib est de l'ordre de 28 % à cinq ans, les motifs principaux étant l'intolérance et une efficacité insuffisante [8].

B. Dasatinib

Les effets secondaires les plus fréquemment associés au dasatinib sont les cytopénies parfois profondes en début de traitement, la diarrhée, les douleurs musculaires et squelettiques, les éruptions cutanées, les céphalées, l'asthénie et les épanchements pleuraux [133, 170]. Ces épanchements ont fait l'objet d'études dédiées en raison de leur fréquence et des problèmes posés par leur prise en charge du fait de leur caractère souvent récidivant. Leur incidence cumulée est de 28 % à 5 ans chez les patients en phase chronique à la dose de 100 mg par jour en première intention et leur incidence annuelle, de l'ordre de 6 à 9 %, ne diminue pas au fil du temps. Ces phénomènes relèvent vraisemblablement du ciblage des kinases SRC par le dasatinib. Enfin, de rares HTAP pré-capillaires ont été rapportées, dont la physiopathologie est inconnue à ce jour, imposant l'arrêt du dasatinib du fait de leur caractère grave et potentiellement fatal [171].

C. Nilotinib

Les effets secondaires cliniques les plus fréquemment rencontrés sous nilotinib sont les éruptions cutanées, le prurit, les nausées, les céphalées, les troubles du transit et l'asthénie [136]. Ces atteintes sont le plus souvent d'intensité faible à modérée. La cytolysé hépatique est fréquente, parfois de grade 3 ou 4. Une hyper-bilirubinémie libre bénigne peut se rencontrer, en rapport avec un polymorphisme du gène UDP glucuronyl-transférase. L'hyperlipasémie est fréquente, cependant elle est rarement associée à une pancréatite aiguë. Enfin, des hyperglycémies et des hypercholestérolémies sont possibles. Le signal de sécurité le plus sérieux sous nilotinib concerne le système cardiovasculaire. À cinq ans, l'incidence cumulée d'accident cardiovasculaire ischémique est de 7,5 % dans le bras nilotinib 600 et de 1,8 % dans le bras imatinib [48]. Les patients les plus exposés à ces complications sont ceux dont le risque cardiovasculaire de base est déjà élevé. De plus, il existe un effet dose évident car, dans le bras nilotinib 800, l'incidence d'accident ischémique à cinq ans était de 13,4 % [172].

D. Bosutinib

Le bosutinib se caractérise par une fréquence très élevée de diarrhée et un risque élevé de cytolysé hépatique [140]. Une « atteinte hépatique » sans plus de précision est d'ailleurs une contre-indication à la prescription du médicament. Par ailleurs, il est recommandé d'effectuer des ajustements posologiques à la baisse en cas d'insuffisance rénale modérée à

sévère en raison d'une augmentation de l'exposition au bosutinib et il existe un doute vis-à-vis de l'innocuité à long terme du bosutinib pour la fonction rénale [173].

E. Ponatinib

Les effets secondaires les plus fréquemment associés au ponatinib sont d'ordre dermatologique (éruptions et sécheresse cutanée), digestif (douleurs abdominales, constipation, pancréatite aiguë) et surtout cardiovasculaire [174]. Dans la LMC-PC, l'incidence à cinq ans d'hypertension artérielle était de 37 %, avec 14 % de grade 3 ou 4, et celle des accidents artériels ischémiques était de 31 %, avec 26 % de cas déclarés sérieux [174].

2. Gestion des effets secondaires

- La détection et le traitement des effets secondaires sont essentiels à la sécurité du patient, à l'observance et à la qualité de vie. Ils nécessitent l'interrogatoire médical, l'examen clinique et, si besoin, la réalisation d'examens complémentaires. La fonction rénale, les tests hépatiques et le bilan phosphocalcique doivent être régulièrement vérifiés, quel que soit l'ITK utilisé.
- Chez les patients sous nilotinib, la surveillance de la lipasémie, de la glycémie, du profil lipidique et de l'état artériel est impérative. L'emploi du dasatinib nécessite une surveillance pulmonaire régulière, dans le but de dépister au plus tôt la survenue d'un épanchement pleural. Chez les patients sous bosutinib, la surveillance des tests hépatiques est obligatoire.
- La réalisation d'une échographie cardiaque et d'un électrocardiogramme (ECG) avant l'introduction d'un ITK2 est recommandée, de même que la réalisation d'un ECG en cours de traitement afin de vérifier l'absence d'allongement significatif de l'espace QT.
- Chez les femmes en âge de procréer, une contraception est indispensable car les ITK augmentent le risque de malformation fœtale [175]. Enfin, il est recommandé de vérifier le statut sérologique des patients vis-à-vis des virus de l'hépatite B et C en raison d'une possible activation virale sous ITK dans les zones à forte endémie.
- La plupart des effets secondaires faibles à modérés peuvent être gérés au moyen de soins de support ou de réduction posologique des ITK, à condition que l'efficacité des ITK à dose réduite soit préservée. En revanche, en cas de toxicité grave empêchant la

poursuite du traitement ou d'intolérance avérée, le changement de molécule est impératif (tableau 7) [8].

Tableau 7: Gestion des effets secondaires (recommandations ELN)

Grade 1	Pas de changement de traitement ni de posologie, en revanche traitement spécifique éventuel
Grade 2	Suspendre jusqu'à grade <2, ou poursuivre une semaine avec traitement spécifique. Si répétition deux à trois fois, diminution de la posologie au pallier inférieur
Grade 3	suspendre jusqu'à grade < 3, et reprendre au pallier inférieur, ou suspendre jusqu'à grade < 2, et reprendre à la même dose. Si résolution > 4 semaines, ou après 3ème épisode de grade 3, changement de traitement
Grade 4	Arrêt de l'ITK, et changement de traitement. « manageable » si pas d'alternative thérapeutique

VIII. RESISTANCE AUX ITK

1. Mécanismes de résistance

La résistance aux ITK représente l'une des principales limites dans la prise en charge thérapeutique de la LMC. En dehors des problèmes d'observance et d'interactions médicamenteuses, environ 20 à 25 % des patients n'obtiendront pas les critères optimaux de réponse et 20 à 25 % des patients initialement répondeurs échapperont au traitement dans un 2^{ème} temps [176]. Il existe une panoplie de mécanismes de résistance aux ITK, incluant des phénomènes pharmacologiques, des résistances multi-drogues (MDR) expulsant les ITK hors de la cellule, des voies d'échappement indépendantes de BCR-ABL et des modifications de BCR-ABL [177]. Les résistances dépendantes de BCR-ABL ont été les plus étudiées. Elles comprennent la duplication du chromosome Ph1 et l'amplification du gène BCR-ABL qui aboutissent à la surexpression de l'oncoprotéine, et les mutations ponctuelles du DTK de BCR-ABL [178]. Ces mutations altèrent la structure de BCR-ABL et par conséquent la fixation des ITK, provoquant une réactivation de la TK [179]. Elles sont plus fréquemment observées dans les échecs secondaires que dans les échecs primaires, et davantage dans les phases avancées que lors de la phase chronique [179]. La mutation T315I confère une résistance totale à tous les ITK compétitifs de l'ATP, à l'exception de l'ITK3, le ponatinib. Dans les résistances à l'imatinib, plus de 100 mutations ponctuelles du domaine tyrosine kinase (DTK)

de BCR-ABL ont été décrites. Le spectre des mutants résistants aux ITK2 est plus restreint que celui observé avec l'imatinib.

La méthode de référence pour la recherche des mutations du DTK d'ABL est le séquençage de la région génique d'ABL codant le DTK d'ABL (exons 4 - 10) par technique Sanger. Le séquençage génétique de Sanger est une technique de routine permettant de déterminer l'ordre des quatre nucléotides dans un brin d'ADN [180]. Les progrès de la biologie moléculaire et l'organisation des laboratoires en plateformes permettent d'avoir désormais accès au séquençage dit de nouvelle génération NGS (Next generation Sequencing).

2. Gestion des résistances

En cas de résistance à un traitement de première ligne, le changement d'ITK est impératif car le risque de progression est substantiel. Le choix de l'ITK en deuxième ligne se fonde en premier lieu sur le résultat de l'analyse mutationnelle de BCR-ABL. En présence d'une mutation de BCR-ABL, le degré de sensibilité aux ITK des différents mutants in vitro représente un guide utile, quoiqu'imparfait. En l'absence de mutation de BCR-ABL, un ITK2 est choisi pour les patients résistants à l'imatinib. Pour ceux résistants à un ITK2 en première ligne sans mutation du DTK d'ABL, il se pourrait que le ponatinib soit plus efficace qu'un autre ITK2 mais il n'existe aucune étude randomisée sur laquelle s'appuyer pour confirmer cette hypothèse. En cas de résistance à un ITK2 en deuxième ligne, les données d'efficacité disponibles, sont en faveur du ponatinib en troisième ligne plutôt qu'un autre ITK2 [181]. L'allogreffe de CSH doit être envisagée chez les patients multi-résistants et ceux ayant évolué vers la phase accélérée ou blastique.

CHAPITRE 3 : ARRET DES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

I. CONTEXTE ET INTERET

Au cours des deux dernières décennies, la découverte et l'utilisation des ITK a révolutionné la prise en charge de la LMC [2]. Ces thérapies ont permis de transformer l'histoire naturelle de la maladie et de prolonger la survie de telle sorte que d'après certaines études, les patients atteints de LMC qui obtiennent et maintiennent une RMM peuvent espérer aujourd'hui avoir une espérance de vie identique à celle de la population générale de même âge et sexe [7].

Les preuves montrant que les ITK sont incapables d'éliminer les cellules souches leucémiques quiescentes (CSL), que les transcrits BCR-ABL restent détectables chez la plupart des patients, et que ceux chez qui les transcrits BCR-ABL deviennent indétectables continuent à porter l'ADN leucémique a conduit à la recommandation que les patients doivent rester sous traitement à vie.

Avec un traitement à vie par ITK, la LMC est une maladie bien contrôlée qui ne met plus la vie des patients en danger et des réponses moléculaires cumulatives profondes et durables sont obtenues chez un à deux tiers des patients quel que soit l'ITK utilisé à moyen et long terme [128, 182, 183]. Cependant, de nombreux facteurs ont poussé les scientifiques vers les études d'arrêt de traitement. En effet, prendre un traitement à vie est assez contraignant pour le patient.

Le premier facteur qui pousse les patients à l'arrêt de traitement est bien sûr les effets indésirables. L'arrêt du traitement a donc un intérêt très important dans ce domaine [184]. Le second point important est l'observance. Dans ce domaine plusieurs études ont montré que la bonne observance avait un effet très important sur la réponse au traitement [185]. Le coût du traitement vient ensuite en troisième facteur essentiel pour continuer les recherches sur les arrêts de traitement. Le prix des ITK est élevé, 900 € pour le Glivec® dont le prix a rejoint celui du générique en 2018. Pour les autres ITK, il varie de 2 000 à 6 000 €/mois. L'impact sur l'économie de la santé serait très fondamental et l'économie réalisée très importante [186]. Enfin, le problème de la fertilité, le risque d'interactions

médicamenteuses, l'innocuité incertaine des ITK de nouvelle génération à long terme, les demandes des patients et la grossesse entrent également en compte. En effet, la procréation est interdite sous traitement par ITK du fait du pouvoir repro-toxique de ces molécules [6].

La question de l'arrêt de traitement chez les patients très bon répondeurs est donc légitime. Mais peut-on arrêter le traitement ? Il y a plus de 20 ans, il a été rapporté que certains patients atteints de LMC traités par IFN pouvaient rester en rémission cytogénétique stable après l'arrêt de leur IFN, malgré des transcrits BCR-ABL détectables par RT-qPCR [187]. En 2002, Mahon et ses collègues ont rendu compte d'un petit nombre de patients qui étaient sous INF avec une maladie résiduelle indétectable (UMRD). Ils ont arrêté l'IFN et sont restés en rémission moléculaire [188].

Les premières tentatives d'arrêt de traitement par ITK ont été rapportées par Cortes et al en 2004 [189]. En 2007 une étude pilote institutionnelle a été mise en place par le Fi-LMC [190]. Dans cette étude (STIM-Pilot), le critère d'inclusion pour prétendre à un arrêt de traitement était d'avoir un transcrit indétectable depuis au moins deux ans sous traitement par imatinib. Les patients pouvaient également avoir reçu ou non de l'interféron. Parmi les 12 patients recrutés 6 ont rechutés dans les 6 premiers mois alors que les 6 autres étaient toujours en rémission après 18 mois.

Devant ces premiers résultats encourageants de nombreux essais cliniques ont vu le jour, le but est toujours d'atteindre une réponse moléculaire la plus profonde possible. Avec la quantification de la DMR (au moins RM4 ou RM4.5), on pourra donc envisager un arrêt de traitement, mais pas pour tous les patients. Le but est aussi de déterminer chez quels patients et dans quelles conditions un arrêt du traitement peut être envisagé. Quelles sont les raisons d'une rechute afin de les anticiper et de les éviter. Quels sont les facteurs prédictifs de rechute ? Quel est le seuil de réponse moléculaire pour réintroduire le traitement ? Chez les patients qui ne rechutent pas, est-ce qu'il n'y a plus du tout de maladie résiduelle ?

La réponse à ces questions a été apportée grâce à l'analyse des résultats de plusieurs études prospectives, académiques ou industrielles sur l'arrêt de l'imatinib et des ITK2 et les recommandations traditionnelles pour poursuivre le traitement à vie chez tous les patients

ont été récemment modifiées. Ainsi la rémission sans traitement (TFR, treatment free remission) est devenue un nouvel objectif dans la prise en charge de la LMC dans la vie réelle et la pratique clinique quotidienne en dehors des essais cliniques (figure 19).

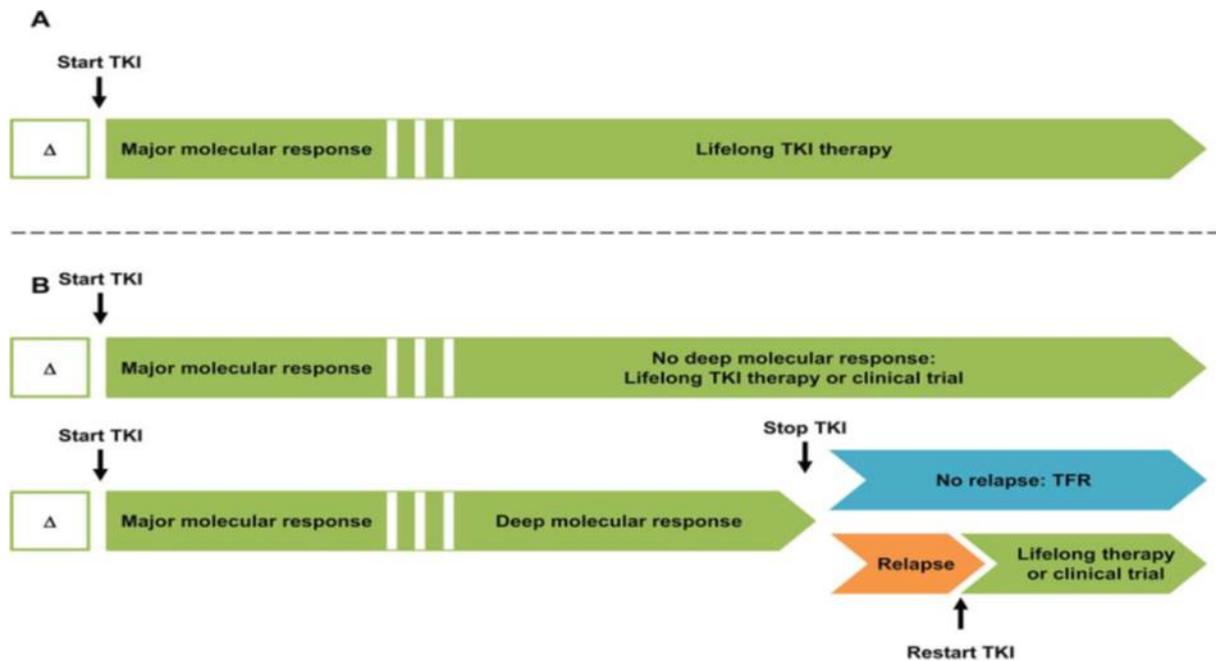


Figure 19: Changement de paradigme dans la prise en charge de la LMC

- A : The classic treatment goal for CML patients consists of the achievement of a major molecular response to confer maximum protection from disease resistance or progression to blast crisis and maintenance of TKI therapy indefinitely
- B : The discovery that patients with a long TKI treatment duration and a sustained deep molecular response can successfully stop therapy in approximately 50% of cases is currently leading to the integration of TKI discontinuation into CML management schemes
- Delta : indicates chronic-phase chronic myeloid leukemia at diagnosis

II. ARRET DE L'IMATINIB

1. Etude STIM1

L'étude multicentrique STIM1 [9], ou STop IMatinib a été mise en place par le groupe Fi-LMC. Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, non randomisée ayant inclus 100 patients entre juillet 2007 et décembre 2009 âgés d'au moins 18 ans et atteints de LMC-PC ou PA. Les critères d'inclusion étaient d'être traité par imatinib depuis au moins 3 ans et d'avoir une réponse moléculaire complète (RMC) ou maladie résiduelle indétectable (UMRD) depuis au moins 2 ans sans fluctuations. 51 patients ont été précédemment traités par l'INF- α . Le traitement est réintroduit dès lors que le transcrit est à nouveau détectable sur 2 prélèvements successifs ou sur un seul prélèvement montrant la perte de la RMC. Les prélèvements sont effectués tous les mois la première année puis tous les 2 mois la deuxième année puis tous les 3 mois après. Parmi les 100 patients inclus dans cette étude, une rechute moléculaire a été constatée pour 58 d'entre eux dans les 6 premiers mois et seulement 3 rechutes tardives (au 19^{ème}, 20^{ème} et 22^{ème} mois d'arrêt). Donc 38% des patients sont toujours en TFR après un suivi médian de 77 mois [191] (figure 20). Pour tous les patients ayant rechuté, la reprise de l'imatinib a permis le retour d'une réponse moléculaire, aucune progression de la maladie n'a été répertoriée. De plus, après analyse multi-variée des facteurs pronostiques prédictifs de rechute, seuls le score de Sokal et la durée de traitement par imatinib sont restés des facteurs significatifs indépendants. En conclusion, cette étude démontre que si un patient a une réponse moléculaire profonde et stable, il est possible d'arrêter le traitement sous certaines conditions.

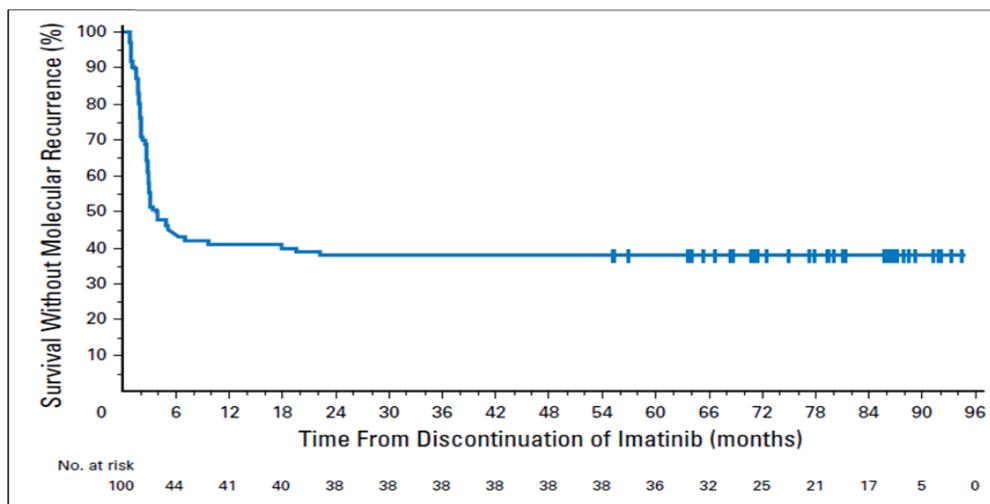


Figure 20: le taux de TFR après arrêt de l'Imatinib en fonction du temps dans l'étude STIM1

2. Etude TWISTER

Cette étude australienne (The Australasian Leukaemia & Lymphoma Group Trial of Withdrawing Imatinib in Stable Remission) est similaire à l'étude STIM1 et a confirmé ses résultats [192]. Les 40 patients LMC-PC inclus entre août 2006 et août 2011 ont été traités par imatinib au minimum 3 ans avec un transcrit indétectable depuis au moins 2 ans sans fluctuations. 19 patients avaient été traités par imatinib en première intention et 21 avaient reçu un autre traitement, y compris de l'interféron. Un seul prélèvement montrant la perte de la RMM ou la réapparition du transcrit sur 2 prélèvements consécutifs engendrait la reprise du traitement. La durée médiane de traitement par imatinib avant arrêt est de 70 mois et la durée de RMC (transcrit indétectable) est de 36 mois.

L'analyse statistique décrit un taux de TFR à 2 ans de 47,1 %. La majorité des rechutes (66%) a eu lieu dans les 6 premiers mois après arrêt et plus aucune après le 27^{ème} mois. Il est important de préciser une nouvelle fois que tous les patients ayant rechuté ont tous été à nouveau sensibles à l'imatinib une fois réintroduit. Tenter l'arrêt du traitement ne semble pas présenter un grand danger pour les patients.

La PCR génomique BCR-ABL spécifique au patient a été testée dans cet essai pour l'analyse de la MRD, cet outil a démontré la persistance du clone leucémique chez tous les patients ayant une réponse moléculaire stable, même après plusieurs années après l'arrêt de l'imatinib.

3. Etude A-STIM

Lors du suivi moléculaire des patients inclus dans l'étude STIM1, il a été remarqué que certains patients n'avaient pas une réponse moléculaire très stable dans le temps : le transcrit était détectable à certains points puis redevenait indétectable ensuite. Les chercheurs se sont donc posés la question de savoir si la définition de rechute telle qu'elle était définie jusqu'à présent (à savoir réapparition du transcrit), n'était pas à revoir.

Une nouvelle étude observationnelle A-STIM (According to STop IMatinib) [193] a été réalisée par la même équipe avec des critères d'inclusion identiques à l'étude STIM1 à l'exception que le critère de reprise du traitement était la perte de la RMM et non plus juste la réapparition du transcrit.

Après 36 mois d'arrêt du traitement, 61 % des patients étaient toujours en rémission. Cette étude a permis de montrer que la fluctuation du transcrit n'est pas un critère d'exclusion et que la perte de la RMM peut être utilisée comme critère de réintroduction du traitement. Les chercheurs ont également pu constater que les patients ayant reçu de l'IFN avant le traitement par imatinib avaient un taux de rechute moins important que ceux ayant pris l'imatinib en première ligne. La conclusion de cette étude est donc la validation de la perte de la RMM comme critère de réintroduction du traitement.

4. Etude STIM 2

Les études STIM1 et TWISTER ont démontré qu'il était possible d'arrêter l'imatinib chez les patients ayant atteint une DMR durable. Dans ces deux études, les patients pouvaient avoir reçu de l'interféron en première ligne de traitement avant l'imatinib, c'est le cas de près de 50% des patients inclus, ce qui résultait en une cohorte pas très homogène pour l'évaluation. C'est pourquoi une nouvelle étude, STIM2 [194], a été mise en place par le groupe Fi-LMC, dans laquelle les patients devaient avoir reçu uniquement de l'imatinib. Les critères d'inclusion étaient identiques à l'étude STIM1. Au total 124 patients français ont été inclus entre avril 2011 et juin 2013. A 12 mois de suivi, 48 patients (39%) ont rechuté (45 dans les 6 premiers mois et 3 entre le sixième et le douzième mois) et 76 patients (61%) étaient encore en TFR. Tous les patients ont été sensibles de nouveau à un ITK après leur rechute, comme dans toutes les autres études pour le moment. Compte tenu du coût de l'imatinib et du nombre de mois sans traitement dans la population totale de l'étude, les économies réalisées dans l'essai STIM2 ont été estimées à 2,8 millions d'euros.

En conclusion l'étude avait démontré que l'imatinib pouvait être arrêté en toute sécurité et de manière prospective chez les patients atteints de LMC en réponse moléculaire profonde d'une durée d'au moins 2 ans chez les patients traités uniquement par imatinib.

5. Etude KID

Les facteurs prédictifs pour un arrêt de traitement plus sûr, avec moins de rechute à long terme ont été étudiés dans l'étude KID (Korean Imatinib Discontinuation Study) [195]. Au total, 90 patients présentant une LMC-PC, ayant reçu de l'imatinib en première ligne depuis plus de 3 ans et ayant un transcrit BCR-ABL indétectable depuis au moins 2 ans ont été inclus. La reprise du traitement après l'arrêt est définie par la perte de la RMM sur 2 prélèvements consécutifs à 4 semaines d'intervalle. Les taux de TFR obtenus à 1 an et 2 ans

étaient respectivement de 62,2% et 58,5%. Les 37 patients ayant rechuté ont repris le traitement par imatinib et ont retrouvé leur RMM en quelques mois.

La première observation de cette étude est l'apparition d'un syndrome de sevrage post ITK avec l'aggravation ou même l'apparition de douleurs musculo-squelettiques et de prurit suite à l'arrêt de l'imatinib chez 30% des patients. Il a été prouvé statistiquement par cette étude, que les patients présentant ce syndrome, avaient une plus grande probabilité de garder leur TFR plus longtemps que les autres (79,5% versus 49,2%). La durée de traitement par imatinib avant arrêt du traitement semble avoir une importance sur le taux de rechute. C'est le facteur prédictif le plus étudié et celui qui semble avoir le plus d'impact. La durée pendant laquelle le transcrit est indétectable (< 36 mois vs > 36 mois on obtient 48.4% vs 64.8 % de TFR) semble influencer le taux de TFR. Enfin le score de Sokal influence aussi le taux de rémission.

6. Etude EURO-SKI

Cette étude européenne prospective (European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor), non randomisée, multicentrique, effectuée dans 11 pays est une des plus grosses études jamais réalisées sur ce sujet [196]. Les critères d'éligibilité sont plus souples que pour les études précédentes puisque les 758 patients LMC-PC inclus devaient avoir un traitement par ITK depuis au minimum 3 ans avec une DMR (minimum RM4) depuis au moins 1 an. La rechute moléculaire a été définie par la perte de RMM, le traitement est réintroduit dès lors qu'un seul prélèvement montre un transcrit supérieur à 0.1%. Les prélèvements sont effectués tous les mois les 6 premiers mois puis toutes les 6 semaines jusqu'à 1 an et tous les 3 mois ensuite. Les patients pouvaient avoir été traités par ITK en première ligne (48%) ou non. En effet, 52 % avaient reçu un prétraitement avec hydroxycarbamide, IFN ou les deux avant d'être traités en seconde ligne par un ITK. Parmi ces patients, 710 patients (94%) étaient traités par imatinib, 14 (2%) par dasatinib et 34 (4%) par nilotinib.

Un suivi médian de 27 mois montre sur les 755 patients évaluables, une rechute moléculaire de 39% dans les 6 premiers mois et 50% à 24 mois. Le taux de TFR ou survie sans rechute moléculaire à 2 ans est donc de 50%. Comme dans l'étude STIM, la plupart des récurrences sont intervenues très rapidement, au cours des 6 premiers mois (80%).

En termes de facteurs pronostiques prédictifs de rechute, la probabilité d'être toujours en RMM à 6 mois d'arrêt de traitement a été associée à une durée plus longue de traitement par imatinib, à une DMR plus longue avant arrêt du traitement, et à une durée de prétraitement par interféron de plus de 1,5 ans (86% vs 56%). Il semblerait que la profondeur de la réponse moléculaire (RM4 vs RM4.5 vs RM5), n'aie pas d'effet significatif sur le taux de survie sans rechute moléculaire.

Par ailleurs, 31 % des patients ont été victimes du syndrome de sevrage post ITK, déjà apparu lors de l'étude Coréenne KID. Les effets répertoriés ont été principalement des douleurs musculo-squelettiques et articulaires. Enfin, les économies estimées pour les systèmes de santé, dans les 11 pays de l'étude EURO-SKI, sont estimés à plus de 22 millions d'euros.

7. Autres études

- L'étude hollandaise et belge (HOVON) [197] : 33 patients LMC-PC sous imatinib depuis au moins 3 ans avec une RM4.5 pendant au moins 2 ans ont été inclus entre Aout 2008 et Avril 2011. 18 malades dans le bras A (poursuite de l'imatinib) et 15 malades dans le bras B (arrêt de l'imatinib). Après un suivi médian de 36 mois, 10 malades (67%) dans le bras B ont présenté une rechute moléculaire (perte de la RM4.5).
- L'étude italienne (ISAV) [198] : 112 patients LMC-PC ou PA ont été inclus entre Novembre 2011 et Juillet 2013, dont 108 sont évaluables. Ces patients pouvaient être exposés à l'interféron avant de recevoir de l'imatinib pendant au moins 2 ans avec au minimum une RM4 depuis au moins 18 mois. La rechute moléculaire a été définie par la perte de la RMM. Le taux de TFR au 36^{ème} mois était à 48%. Aucune corrélation n'a été trouvée dans cette étude entre la survenue d'une rechute et la durée médiane du traitement, la durée médiane de la DMR, une exposition antérieure à l'IFN et le risque de Sokal.
- L'étude japonaise (JALSG-STIM213) publiée en 2017 [199] : 68 patients LMC-PC traités par imatinib depuis au moins 3 ans et en RM4.5 depuis au moins 2 ans ont été inclus. La rechute moléculaire était définie par la perte de la RMM. Le taux de TFR à 3 ans était à 64,6%.

Voici un tableau récapitulatif des principales études d'arrêt de l'imatinib (tableau 8).

Tableau 8: Récapitulatif des résultats obtenus lors des principales études d'arrêt de l'imatinib

Etude	Patients	Traitement	RM requise /durée	Seuil de rechute	Durée min IM	Taux de TFR
STIM1	100	IM+/- IFN	≥ 5/2 ans	Perte UMRD	> 3 ans	38%/77 mois
TWISTER	40	IM+/- IFN	≥ 4.5/2 ans	Perte UMRD	> 3 ans	47%/24 mois
A-STIM	80	IM+/- IFN	≥ 4.5/2 ans	Perte RMM	> 3 ans	61%/36 mois
STIM2	124	IM	≥ 4.5/2 ans	Perte UMRD	> 3 ans	61%/12 mois
KIDS	90	IM+/- IFN	≥ 4.5/2 ans	Perte RMM	> 3 ans	58%/24 mois
EURO-SKI	755	IM/IFN,DASA,NILO	≥ 4/ 1 an	Perte RMM	> 3 ans	50%/24 mois
HOVON	15	IM+/- AraC	≥ 4.5/2 ans	Perte UMRD	> 3 ans	33%/36 mois
ISAV	108	IM+/- IFN	≥ 4/18 mois	Perte RMM	> 2 ans	48%/36 mois
JALSG	77	IM+/- IFN	≥ 4.5/ 2 ans	Perte RMM	> 3 ans	64%/36 mois

IM : imatinib mesylate, IFN : interféron, RM : réponse moléculaire, RMM : réponse moléculaire majeure, TFR : traitement free remission, UMRD : undetectable molecular residual disease

III. ARRET DES ITK DE DEUXIEME GENERATION

Suite aux études d'arrêt de l'imatinib, les scientifiques se sont posés la question de savoir ce qu'il en était de l'arrêt des ITK2 : le dasatinib, le nilotinib et le bosotunib. Ces molécules ont prouvé leur efficacité et sont maintenant largement utilisées en première ou seconde ligne de traitement. Elles permettent notamment à plus de patients d'atteindre rapidement la DMR, et donc potentiellement augmentent le nombre de patients éligibles à l'arrêt du traitement. Ainsi plusieurs études concernant l'arrêt des ITK2 ont vu le jour avec l'ambition d'avoir de meilleurs résultats qu'avec l'imatinib, cependant elles ont conclu que les taux de rémission obtenus après arrêt du nilotinib ou du dasatinib sont similaires à ceux obtenus après arrêt de l'imatinib. La prise du nilotinib ou du dasatinib en première ou en deuxième intention plutôt que l'imatinib dans l'optique d'un arrêt futur de traitement n'augmente à priori pas les chances de rémission, cependant l'obtention d'une DMR étant plus rapide sous ITK2 et la durée de prise du médicament pourrait être diminuée avant de tenter un arrêt. D'autres facteurs comme la résistance ou non à l'imatinib donne des résultats contradictoires selon les études. Dans ces études comme dans les autres études vues jusqu'à

présent la majorité des rechutes ont eu lieu dans les 6 premiers mois après l'arrêt du traitement avec cependant des rechutes tardives ce qui nécessite un suivi à vie des patients. Tous les patients ayant repris leur traitement ont retrouvé leur réponse moléculaire et aucune progression vers une phase avancée de la maladie n'était survenue. Un syndrome de sevrage a également été décrit dans certaines de ces études. L'analyse des facteurs prédictifs de rechute donne des résultats différents.

Voici un tableau récapitulatif des résultats de principales études d'arrêt des ITK2 (tableau 9).

Tableau 9: Récapitulatif des résultats obtenus lors des études d'arrêt des ITK2

Etude	Patients N	ITK 1 ligne /durée	ITK 2 ligne ou Consolidation/ durée	RM requise à l'arrêt	Seuil de rechute	Taux de TFR
ENESTop [200]	126	Imatinib/ 3 ans	Nilotinib/ 2 ans	4.5 (1 an)	Perte RM4	53,2%/ 24 mois
ENESTfree dom [201]	190	Nilotinib/ 3 ans	Nilotinib/1 an	4.5 (1 an)	Perte RMM	48,9%/ 24 mois
STAT2 [202]	78	Imatinib/ Nilotinib	Nilotinib/2 ans	4.5 (2 ans)	Perte RM4.5	62,8%/ 24 mois
DASFREE [203]	84	Dasatinib ou autre /2 ans	Dasatinib/ 1 an	4.5	Perte de RMM	46%/ 24 mois
D-STOP [204]	54	Imatinib/ Dasatinib/ 2ans	Dasatinib/ 2 ans	4	Perte RMM	57%/ 24 mois
OPTIM-DASA [205]	20	Dasatinib/ 3 ans	Dasatinib/ 2 ans	4.5	Perte RMM	41%/ 12 mois
DADI [206, 207]	63	Imatinib/ Nilotinib	Dasatinib/ 1 an	RM4	Perte RM4	44%/ 36 mois

RM : réponse moléculaire, RMM : réponse moléculaire majeure, TFR : treatment free remission

IV. AUTRE APPROCHE (DÉSESCALADE THERAPEUTIQUE)

L'étude britannique prospective de phase II non randomisé DESTINY (« De-Escalation and Stopping Treatment of Imatinib, Nilotinib and sprYcel ») a testé chez des patients LMC traités par ITK depuis 3 ans minimum, en situation de RMM stable depuis un an une stratégie de désescalade thérapeutique avant d'interrompre le traitement en cas de maintien de la RMM. En cas de perte de la RMM, l'ITK était repris à la dose administrée à l'entrée dans l'essai [208].

174 patients ont été inclus dans cette étude entre Décembre 2013 et Mai 2015: 148 traités par imatinib, 16 traités par nilotinib et 10 par dasatinib ; la durée médiane d'exposition au

traitement était de 6,8 ans. Le traitement par ITK a été réduit à la moitié de la dose standard pendant 12 mois, puis arrêté pendant 24 mois supplémentaires, avec une surveillance PCR fréquente. Pour analyser le taux de TFR les patients ont été scindés en 2 groupes en fonction de la réponse moléculaire observée durant l'année précédant l'inclusion : RMM n= 49 versus RM4 n=125. Durant la 1^{ère} phase de réduction de dose, 12 patients ont perdu leur RMM (3 du groupe DMR et 9 du groupe RMM) ainsi 93% des patients ont pu participer à la phase d'arrêt du traitement. Au sein du groupe RM4, 34 rechutes ont été enregistrées soit un taux TFR de 72% à 36 mois versus 36% dans le groupe RMM. Tous les patients ayant rechuté ont retrouvé leur RMM dans les 5 mois suivant la reprise du traitement. La phase de réduction de dose est intéressante en raison de l'amélioration de la qualité de vie puisque une réduction de l'intensité des effets secondaires a été notée dès les 3 premiers mois de la phase de désescalade de dose. Une réponse moléculaire plus profonde avant arrêt de traitement (RM4 versus RMM) semble être favorable à une rémission dans cette étude.

Dans l'ensemble, cette étude suggère qu'une période initiale de désescalade des ITK avant la période de TFR chez les patients avec une RM4 stable pourrait améliorer le taux de TFR, avec une incidence plus faible du syndrome de sevrage.

V. DEUXIEME TENTATIVE D'ARRET DES ITK

Toutes les études précédemment citées ont montré que maintenir une TFR après avoir obtenu une DMR était possible sous certaines conditions. De plus, tous les patients ayant rechuté ont retrouvé rapidement une réponse moléculaire profonde après reprise du traitement. Néanmoins pour les patients ayant rechuté est-il possible d'effectuer une deuxième tentative d'arrêt de traitement ? Deux études : RESTIM et TRAD ont été menées dans le but de répondre à cette question.

1. Etude RESTIM

Il s'agit d'une étude multicentrique menée par le groupe Fi-LMC [209]. 70 patients en situation d'échec après une première tentative d'arrêt de traitement ont été inclus dans l'essai pour effectuer une deuxième tentative d'arrêt. Lors de la première tentative d'arrêt, ces patients étaient sous imatinib (60 patients), sous dasatinib (5 patients) ou nilotinib (5 patients) pendant une durée médiane de 59 mois et avaient maintenu une RM4.5 pendant une durée médiane de 32 mois avant d'interrompre leur traitement. Tous ces patients ont

dû reprendre un traitement suite une rechute moléculaire (perte de la RM4.5 à 2 reprises ou perte de la RMM une fois). Le même ITK a été repris pour 61 patients alors que pour 9 patients le traitement a été modifié. Le temps médian pour retrouver une RM4.5 était de 4.5 mois. La rechute moléculaire est définie par la perte de la RMM. Au moment de la deuxième tentative d'arrêt ces patients étaient à nouveau sous traitement depuis 32 mois en moyenne et en RM4.5 depuis 25 mois en moyenne. Le taux de TFR était de 66 % à 6 mois, 48% à 12 mois, 42% à 24 mois et 35% à 36 mois d'arrêt. Tous les patients qui ont repris leur traitement ont retrouvé une RMM, aucune évolution de la maladie n'a été observée. Une analyse des facteurs prédictifs de rechute a été effectuée. Il semblerait que la rapidité à laquelle la rechute a eu lieu lors de la première tentative d'arrêt (< 3 mois) soit prédictive d'un taux de rechute plus important lors de la deuxième tentative d'arrêt. Cette étude est la première à démontrer qu'une deuxième tentative d'arrêt des ITK est sûre et possible.

2. Etude TRAD

L'étude prospective canadienne TRAD (Treatment-free Remission Accomplished by Dasatinib) s'est déroulée en 3 phases : Phase 1 = arrêt de l'imatinib, Phase 2 = pour les patients en situation d'échec prise de dasatinib, Phase 3 = arrêt du dasatinib. Les 131 patients inclus dans l'essai ont été sous imatinib pendant au minimum 3 ans et avaient maintenu une RM4.5 pendant au moins 2 ans avant d'interrompre l'imatinib [210]. Lors de cette première tentative d'arrêt 58 patients (44,3%) ont rechuté (perte de RM4 à 2 reprises ou perte de RMM une fois) avec un taux de TFR de 56,8% à 12 mois. 54 patients ont été retraités par du dasatinib. Au bout de 1 an de traitement sous dasatinib 100 mg/j, 32 patients ont maintenu une RM4.5 et ont donc été inclus pour une deuxième tentative d'arrêt de traitement. Parmi eux 25 (78%) ont rechuté (perte de la RM4) dans les 3,7 premiers mois. Le taux de TFR était de 18 % après 6 mois d'arrêt.

Ces deux études RESTIM et TRAD ont montré qu'il était possible d'effectuer avec succès une deuxième tentative d'arrêt de traitement après un premier échec. D'après ces études le taux de rémission obtenu lors d'une deuxième tentative d'arrêt de traitement est nettement inférieur à celui obtenu lors d'une première tentative (35% à 36 mois pour RESTIM et 18% à 6 mois pour TRAD).

VI. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Une tentative d'arrêt du traitement peut être envisagée si une DMR stable d'une durée suffisamment longue a été atteinte. Deux critères d'inclusion consistants dans la plupart des études étaient une durée minimale de traitement par ITK de 3 ans et une DMR stable d'au moins 1 année. Des données récentes suggèrent que le taux de réussite de TFR pour les patients avec une RMM stable, mais n'atteignant pas une DMR est significativement plus faible que pour une DMR stable [208].

Une méta-analyse de 15 études de cohortes incluant plus de 500 patients après l'arrêt de l'imatinib a montré un taux de rechute moléculaire moyen après l'arrêt de l'imatinib à 51% illustrant la haute reproductibilité des résultats [211]. Plus récemment, la grande étude EURO-SKI a évalué 755 patients avec des résultats globaux identiques [196]. Après l'arrêt du nilotinib ou du dasatinib en première ou en deuxième intention, la probabilité de maintenir la TFR a été d'environ 50%, similaire aux résultats après l'interruption de l'imatinib.

Chez les patients atteints de LMC, les ITK sont efficaces sur les cellules leucémiques matures et les progéniteurs leucémiques CD34+. Cependant ils paraissent incapables d'éradiquer la fraction quiescente la plus primitive des cellules souches leucémiques (CSL) [212, 213].

Plusieurs équipes ont ainsi montré la persistance de ces cellules souches résiduelles chez des patients en rémissions cytogénétiques et/ou moléculaires profondes [214]. La persistance à long terme de ces cellules pourrait expliquer les rechutes moléculaires observées dans la moitié des patients chez qui le traitement par ITK est arrêté [215]. Des médicaments ciblant les CSL pourraient permettre une érosion plus rapide de ce compartiment. On peut citer deux exemples de médicaments pouvant jouer un rôle important dans ce domaine et ayant déjà été utilisés en pratique clinique, l'interféron- α et la pioglitazone. Néanmoins, plusieurs études ont montré qu'il était possible d'être en TFR après arrêt de traitement malgré la présence de transcrits faiblement détectables par PCR comme l'étude TWISTER [192], ce qui témoigne d'un contrôle de la maladie par le système immunitaire. Plusieurs études ont analysé le profil des cellules NK afin de déterminer s'il y a une relation entre réponse immunitaire aux ITK et le taux de rémission après arrêt de traitement. Dans l'étude IMMUNOSTIM [216] mise en place par le groupe Fi-LMC à partir de l'étude STIM, il a été démontré qu'après arrêt de l'imatinib, les patients sans rechute présentaient un nombre plus élevé de cellules NK circulantes par rapport aux patients ayant rechuté. L'étude DADI

[206] vue précédemment montre des résultats similaires. En effet les cellules NK ont une action cytotoxique directe sur les cellules tumorales et une action régulatrice indirecte par interaction avec diverses populations cellulaires immunitaires via des cytokines (IFN δ , TNF α ...), activation des lymphocytes TCD8+ en CTL (lymphocytes T cytotoxiques).

Il est important de noter que plus de 80% des rechutes surviennent dans les 6 premiers mois suivant l'arrêt, soulignant la nécessité d'une surveillance moléculaire pendant cette période précoce. La perte de RMM est peu fréquente après 1 an de TFR, bien qu'une surveillance continue à long terme soit recommandée car le suivi de toutes ces études est inférieure à 10 ans et on ne sait pas quand et à quelle fréquence des rechutes tardives peuvent survenir.

La fréquence minimale de sécurité est inconnue. Récemment, une comparaison des recommandations actuelles du NCCN [217] avec une surveillance moléculaire moins fréquente (tests mensuels pendant 6 mois suivis d'une surveillance tous les 2 mois vs surveillance tous les 2 mois pendant 6 mois suivie d'une surveillance tous les 3 mois vs surveillance tous les 3 mois) a été appliquée rétrospectivement aux données de 107 patients ayant tenté une TFR [218]. Une surveillance tous les 2 mois pendant 6 mois suivie d'une surveillance tous les 3 mois a fourni l'équilibre optimal entre une surveillance réduite, un délai minimal dans la détection des rechutes et la reprise du traitement.

La perte de RMM a été le seuil de la reprise du traitement dans la plupart des études [193]. La confirmation de la perte de RMM n'est pas considérée comme nécessaire et pourrait retarder la reprise du traitement. Presque tous les patients qui rechutent restent à nouveau sensibles au traitement une fois réintroduit et environ 90 à 95% d'entre eux retrouvent leur réponse moléculaire initiale après la reprise du traitement [14]. Habituellement, le même ITK est repris, à moins que des effets secondaires antérieurs n'indiquent un changement.

L'arrêt du traitement est une procédure sûre dans les centres ayant accès à une surveillance moléculaire de bonne qualité et avec une sélection minutieuse des patients. Certains patients autrement éligibles à la TFR préfèrent continuer le traitement, par crainte de perdre les résultats bénéfiques qu'ils avaient obtenus et il est important que les cliniciens discutent les données disponibles, la faisabilité et l'innocuité de la procédure avec les patients avant de commencer une tentative de TFR.

Différents facteurs pronostiques du succès d'une tentative de TFR ont été rapportés afin de cibler les patients éligibles, mais dont les résultats sont conflictuels. Des durées plus longues de traitement, de réponse moléculaire profonde et un traitement antérieur par IFN α ont été identifiés comme des indicateurs potentiels pour maintenir la RMM à 6 mois dans EURO-SKI, le plus grand essai TFR à ce jour; parmi ceux-ci, la durée de la DMR semblait être le facteur le plus important.

Un syndrome de sevrage caractéristique de douleurs musculo-squelettiques et/ou articulaires débutant les premières semaines ou mois après l'arrêt de l'ITK a été rapporté chez environ 20 à 30% des patients [219]. Ce phénomène est probablement dû à un ou plusieurs effets hors cible non définis de l'ITK. Chez la plupart des patients, les symptômes sont légers et auto-limités, mais certains patients peuvent nécessiter un traitement temporaire avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou, dans certains cas, une courte cure de corticothérapie orale.

VII. RECOMMANDATIONS D'ARRÊT DES ITK DANS LA PRATIQUE CLINIQUE

Compte tenu de l'hétérogénéité des résultats rapportés dans les essais cliniques (plus de 30 essais cliniques menés jusqu'à présent) et de la difficulté de prédire avec précision le succès de la TFR chez les patients, des recommandations sur les critères des patients avant l'arrêt des ITK et sur la surveillance appropriée après l'arrêt du traitement ont été proposées. Ces recommandations pratiques incluent des critères pour tenter une TFR en dehors des essais cliniques afin d'aider les cliniciens à offrir en toute sécurité et correctement cette option à des patients sélectionnés.

1. Opinion des experts

Hughes et al ont rapporté pour la première fois en 2016 comment faire passer la TFR dans la pratique clinique [10], suggérant que les patients qui pourraient être des candidats optimaux pour l'arrêt du traitement devraient présenter un risque Sokal non élevé au moment du diagnostic, avec un transcrite BCR-ABL typique, LMC-PC en réponse optimale sous traitement depuis 8 ans, en RM4.5 durant plus de 2 ans (tableau 10).

Tableau 10: Criteria to guide selection of patients suitable for a TFR attempt (Hughes and al)

Criteria	Green	Yellow	Red
Sokal score at diagnosis	Non high	high	-
BCR-ABL transcript at diagnosis	Typical - b2a2 or b3a2 (e13a2 or e14a2)	Atypical, but can be Accurately quantified	Not quantifiable
CML past history	CP only	Resistance or KD mutation	Prior AP or BC
Response to first line TKI therapy	Optimal	Warning	Failure
Duration of all TKI therapy	> 8 years	3–8 years	< 3 years
Depth of DMR	MR4.5	MR4.0	Not in MR4.0
Duration of DMR	> 2 years	1–2 years	< 1 year

- *All green lights: strong recommendation to consider TKI withdrawal*
- *Any yellow lights: only consider TKI withdrawal in high priority circumstances (e.g. toxicity or pregnancy)*
- *Any red lights: TKI withdrawal not recommended except in clinical trial*
- *KD, kinase domain; AP, accelerated phase; BC, blast crisis ; CP, chronic phase ; DMR : deep molecular response*

2. Recommandations de l'ESMO

Les recommandations de l'ESMO publiées en 2017 [11] indiquent que les candidats optimaux à l'arrêt sont les patients à risque Sokal non élevé, avec un transcrit typique ou quantifiable, en phase chronique, après une réponse optimale au traitement en première ligne, qui ont atteint au moins une RM4 stable pendant plus de 2 ans.

- Institutional requirements for safe supervision of TFR:
 - Availability of high quality internationally standardised, accurate, sensitive qRT-PCR laboratory, Rapid turn-around of PCR test results—within 4 weeks
 - Capacity to provide PCR tests every 4–6 weeks, when required
 - Structured follow-up established to enable rapid intervention if BCR-ABL1 is rising
- Green criteria, which support treatment-free remission:
 - Sokal-Score at diagnosis non-high
 - Typical b2a2 or b3a2 BCR–ABL1 transcripts, or atypical transcripts which can be quantified over a 4.5 log dynamic range
 - Chronic phase disease
 - Optimal response to first-line therapy
 - Duration of TKI therapy >5 years
 - Duration of deep molecular response (MR4 or MR4.5) (standardised lab) >2 years

3. Recommandations du NCCN

Une autre position sur l'arrêt de traitement a également été prise par le NCCN dans sa version 1.2019 publiée en septembre 2018 [12] et mise à jour dans sa version 2.2021 publiée en octobre 2020 [217]: les candidats à l'arrêt sont des patients LMC-PC, sous traitement avec l'un des ITK disponibles depuis plus de 3 ans, en RM4 stable depuis près de 2 ans (documentée sur au moins quatre tests effectués à au moins 3 mois d'intervalle) et aucun antécédent de résistance. Une surveillance moléculaire mensuelle pendant les 6 premiers mois a été suggérée dans un laboratoire moléculaire standardisé avec une limite de détection de MR4.5. Le seuil à considérer pour la rechute est la perte de RMM.

- General considerations :
 - Discontinuation of TKI therapy should only be performed in consenting patients.
- Criteria for TKI Discontinuation
 - Age ≥ 18 years.
 - Chronic phase CML. No prior history of accelerated or blast phase CML.
 - On approved TKI therapy for at least 3 years.
 - Prior evidence of quantifiable BCR-ABL1 transcript.
 - Stable molecular response (MR4; BCR-ABL1 $\leq 0.01\%$ IS) for 2 years, as documented on at least 4 tests, performed at least 3 months apart
 - Access to a reliable qPCR test with a sensitivity of detection of at least MR4.5 (BCR-ABL1 $\leq 0.0032\%$ IS) and that provides results within 2 weeks.
 - Monthly molecular monitoring for one year, then every 6 weeks for the second year, and every 12 weeks thereafter (indefinitely) is recommended for patients who remain in MMR (MR3; BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$ IS) after discontinuation of TKI therapy.
 - Prompt resumption of TKI within 4 weeks of a loss of MMR with molecular monitoring every 4 weeks until MMR is re-established, then every 12 weeks thereafter is recommended indefinitely for patients who have reinitiated TKI therapy after a loss of MMR.

4. Recommandations du Fi-LMC

Les recommandations du Fi-LMC parues dans cancer en 2018 [13] sur les critères des patients avant l'arrêt du traitement, le suivi durant la phase de TFR et la gestion des rechutes sont résumées dans les tableaux suivants (tableaux 11, 12, 13).

Tableau 11: Patient selection criteria for TFR (Fi-LMC)

Parameter	Criteria
Age	≥18 y old at TKI discontinuation
CML phase	CP only
Prognostic score at diagnosis	Not taken in account
Karyotype at diagnosis	Not taken in account
BCR-ABL1 transcripts	e13a2, e14a2, or e13a3 e14a3
TKI treatment duration	≥5 y
Type of DMR	MR4.5 at least
DMR duration	≥2 y
Prior treatment history	No allogeneic HSCT, progression, resistance, suboptimal response, or warning

CML, chronic myeloid leukemia; CP, chronic phase; DMR, deep molecular response; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; MR4, molecular response 4; MR4.5, molecular response 4.5;

Tableau 12: Monitoring during the treatment-free phase (Fi-LMC)

Parameter	Frequency
Physical examination	Quarterly during year 1 and then every 3 to 6 mo
CBC and peripheral blood RT-qPCR	Monthly during the first 6 mo, every 2 mo from 7 to 12 mo, quarterly during the second year, and then every 3 to 6 mo
Bone marrow cytology and karyotype	Not required
Mutation analyses	Not required
Biochemistry	Fasting glucose and HbA1c in diabetic patients 3 to 6 mo after nilotinib discontinuation. Lipid profile 3 to 6 mo after TKI discontinuation if treatment with statins. TSH 6 wk to 3 mo after TKI discontinuation in case of levothyroxine therapy. Other tests at the discretion of the treating physician
Coagulation tests	Frequent INR assessments shortly after TKI discontinuation in patients on warfarin or fluindione

CBC, complete blood count; HbA1c, hemoglobin A1c; INR, international normalized ratio; RT-qPCR, real-time quantitative polymerase chain reaction; TKI, tyrosine kinase inhibitor; TSH, thyroid-stimulating hormone.

Tableau 13: Monitoring of relapsing patients (Fi-LMC)

Time point	Parameter
TKI resumption visit	Physical examination, CBC, biochemistry, pregnancy test, bone marrow cytology, karyotype, and BCR-ABL1 mutation analysis only in case of an unexpected event such as a loss of a complete hematologic response
Quarterly during the first year after TKI re-introduction or until re-achievement of MMR/DMR and then every 3 to 6 mo	CBC, biochemistry, RT-qPCR
Every 3 to 6 mo beyond the first year	CBC, biochemistry, RT-qPCR
In the absence of MMR recovery within 6 to 12 mo	BCR-ABL1 mutation analysis

CBC, complete blood count; DMR, deep molecular response; MMR, major molecular response; RT-qPCR, real-time quantitative polymerase chain reaction; TKI, tyrosine kinase inhibitor

5. Recommandations de l'ELN

Le panel convient que la TFR est devenu un nouvel objectif important dans la prise en charge de la LMC. Le traitement peut être changé en ITK2 pour améliorer la profondeur de la réponse chez certains patients chez lesquels la DMR n'a pas été atteinte. Les recommandations ELN 2020 récemment publiées [14] définissent des critères obligatoires, minimaux et optimaux d'arrêt de traitement.

- **Mandatory:**
 - CML in first CP only (data are lacking outside this setting)
 - Motivated patient with structured communication
 - Access to high quality quantitative PCR using the International Scale (IS) with rapid turn-around of PCR test results
 - Patient's agreement to more frequent monitoring after stopping treatment. This means monthly for the first 6 months, every 2 months for months 6–12, and every 3 months thereafter.
- **Minimal (stop allowed):**
 - First-line therapy or second-line if intolerance was the only reason for changing TKI
 - Typical e13a2 or e14a2 BCR–ABL1 transcripts
 - Duration of TKI therapy >5 years (>4 years for 2GTKI)
 - Duration of DMR (MR4 or better) >2 years
 - No prior treatment failure
- **Optimal (stop recommended for consideration):**
 - Duration of TKI therapy >5 years
 - Duration of DMR > 3 years if MR4, > 2 years if MR4.5

PARTIE PRATIQUE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

1. Objectif principal

Etudier la faisabilité de l'arrêt de l'imatinib en termes d'efficacité et de sécurité chez les malades suivis pour LMC-PC en évaluant :

- Le taux de rémission sans traitement (TFR)
- Le taux de récupération de la réponse moléculaire après la reprise du traitement.

2. Objectifs secondaires

- Décrire les caractéristiques cliniques et biologiques de la population étudiée à l'inclusion et évaluer la réponse à l'imatinib.
- Evaluer l'innocuité de la tentative d'arrêt du traitement.
- Etudier les facteurs prédictifs associés à la TFR.
- Evaluer la survie des patients.
- Evaluer l'impact de l'arrêt de traitement sur l'économie de la santé.

II. MATERIEL ET METHODES

1. Type et lieu de l'étude

Pour répondre à nos objectifs, nous avons réalisé une étude de cohorte descriptive, prospective et multicentrique, menée au niveau des services d'hématologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRU de Constantine), du Centre de Lutte Contre le Cancer de Batna (CLCC de Batna), du Centre Hospitalo-Universitaire de Constantine (CHU de Constantine), du CHU de Bejaia, du CHU de Tizi-ouzou et du CHU de Tlemcen .

2. Durée de l'étude

Le recrutement des malades s'est déroulé sur une période de 21 mois allant d'Avril 2018 à Décembre 2019. L'analyse des données s'est faite en Juin 2021 après un suivi médian de 22 mois avec un recul maximum de 39 mois et minimum de 19 mois par rapport à la date de recrutement.

3. Population étudiée

La population est constituée par une cohorte de patients atteints de LMC-PC diagnostiqués en consultation d'hématologie des différents services et suivis en ambulatoire.

A. Taille de l'échantillon

Le nombre minimum de cas nécessaire pour cette étude est estimé à 21 cas, obtenu selon la formule suivante : $N = Z^2 \times P \times (1-P) / I^2$; N=taille minimale de l'échantillon, Z=1,96 ; P=prévalence de la LMC en Algérie=0,53/100 000h, I=précision=1‰. Notre échantillon sera élargi à 34 malades.

B. Critères d'inclusion

- Les malades âgés d'au moins 18 ans atteints de LMC-PC et portant un transcrit BCR-ABL majeur ou détectable par l'appareil Gene Expert Dx System V2.
- Les femmes malades en âge de procréation utilisant un moyen de contraception efficace.
- Les malades traités par imatinib en première intention et en réponse moléculaire profonde (DMR) :
 - ✓ La durée minimale du traitement par imatinib est de 3 ans.
 - ✓ La durée minimale de la DMR est de 2 ans.

C. Critères de non inclusion

- Les malades âgés de moins de 18 ans.
- Les malades ayant déjà été en phase avancée de la maladie (accélération ou acutisation) ou ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Les malades ayant nécessité un ITK2.
- Les malades suivis pour un deuxième cancer.

D. Critères d'exclusion

- Les patients qui décident de reprendre unilatéralement et pour leur propre raison le traitement.
- Les patients qui reprennent le traitement sur décision médicale du fait qu'ils ne peuvent pas subir un contrôle moléculaire régulier par manque de réactifs ou autre raison.

4. Recueil des données et consentement éclairé

- Les données épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients inclus dans l'étude ont été récoltées rétrospectivement à partir des fiches de consultation et de dossiers d'hospitalisation.
- La collecte des informations nécessaires à l'étude est réalisée grâce à l'établissement d'une fiche technique à plusieurs rubriques (annexe 8). Cette fiche a été adressée aux différents services participants à l'étude pour la remplir et la retourner au service demandeur pour l'exploitation des données.
- Le consentement éclairé et l'engagement du malade sont requis (annexe 9). Il est établi en deux exemplaires : l'un est remis au patient, l'autre est gardé dans le dossier.

5. Variables recueillies

Exploitant la fiche technique; nous avons pu récupérer des données pour chacun des patients au diagnostic, au cours de l'évolution sous traitement et au moment de l'arrêt de l'imatinib, les variables recueillies sont :

A. Eléments diagnostiques

- Les caractéristiques générales :
 - ✓ Nom et prénoms
 - ✓ Age et sexe

- ✓ Service d'origine
- ✓ Profession, antécédents ou comorbidités
- ✓ Date de diagnostic
- Les données de l'examen clinique:
 - ✓ Circonstances de découverte :
 - Devant un signe clinique évocateur
 - Découverte fortuite
 - Devant une complication
 - ✓ Le performans status (PS) ou état général selon l'Eastern Cooperative Oncology Group ou ECOG (annexe 2)
 - ✓ La présence ou non de signes généraux
 - ✓ La présence ou non d'une asthénie
 - ✓ La présence ou non d'une splénomégalie (SPM)
 - ✓ La présence ou non d'une hépatomégalie (HPM)
 - ✓ La mesure du débord splénique (DS) en centimètres sous le rebord costal
 - ✓ Les autres signes associés.
- Les données des examens para-cliniques ayant contribué au diagnostic :
 - ✓ Numération formule sanguine (NFS): numération des éléments figurés du sang par méthode automatique réalisée après prélèvement du sang veineux sur un tube contenant un anti-coagulant type EDTA (acide éthylène-diamine-tétra-acétique), la NFS permet de préciser le taux de globules blancs (GB) en G/L, le taux d'hémoglobine (Hb) en g/dl et le taux de plaquettes (PLQ) en G/L.
 - ✓ Frottis de sang périphérique (FSP): réalisé par étalement sur une lame d'une goutte de sang prélevée au doigt ou sur du sang veineux puis coloration au May Grunwald Giemsa (MGG), le FSP permet de préciser le pourcentage de myélémie, de basophiles et de blastes sanguins (éléments pronostiques).
 - ✓ Myélogramme : réalisé par étalement sur une lame du suc médullaire par ponction sternale ou iliaque puis coloration au MGG, le myélogramme permet de confirmer la phase chronique de la maladie selon les critères de l'OMS et de réaliser l'étude cytogénétique (caryotype/FISH).

- Les données des examens para-cliniques ayant confirmé le diagnostic :
 - ✓ Caryotype : il se fait sur prélèvement de moelle osseuse par ponction sternale ou iliaque et analyse des bandes chromosomiques des cellules médullaires mises en culture puis bloquées au stade métaphasique, l'analyse doit comporter au moins 20 métaphases à la recherche du Ph1 et d'éventuelles ACA associées (major route) : la duplication du Ph1, les trisomies 8 et 19 et un iso-chromosome 17 (éléments pronostiques).
 - ✓ FISH : indiquée si le caryotype ne met pas en évidence de Ph1, c'est une technique qui utilise des sondes spécifiques complémentaires des séquences de BCR et ABL, ces sondes sont marquées par des fluorochromes (rouge et vert) permettant la recherche du gène de fusion ou réarrangement BCR-ABL (spot jaune).
 - ✓ PCR qualitative: c'est un examen de biologie moléculaire pratiqué sur sang périphérique dans un tube EDTA. Elle permet la recherche et le typage par RT-PCR qualitative multiplex des différents variants du transcrite de fusion BCR-ABL.
 - ✓ PCR quantitative par un automate le GeneXpert Dx System V2 : à défaut de la RT-PCR, elle permet la recherche et la quantification des transcrits BCR-ABL typiques sur l'échelle internationale.

B. Eléments pronostiques

- Vu que le score pronostique n'a pas été calculé chez certains malades, on a été obligé de les classer selon les scores pronostiques de Sokal, EUTOS et ELTS qui tiennent compte de paramètres simples : l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de basophiles, de blastes sanguins et le nombre des plaquettes en exploitant les données de l'examen clinique et de l'hémogramme (annexe 3)
- Pour nous faciliter la tâche, on a exploité le site internet de l'ELN (www.leukemia-net.org) qui permet le calcul en ligne de différents scores.
- Les patients sont alors partagés en deux groupes de risque (faible ou élevé) selon le score EUTOS, ou en trois groupes (risque faible, intermédiaire ou élevé) selon les scores de Sokal ou ELTS (annexe 3).

C. Bilan pré-thérapeutique

- Il s'agit surtout du bilan biochimique réalisé avant tout traitement :
 - ✓ Bilan rénal (urée sanguine/ créatininémie).
 - ✓ Bilan hépatique (TGO/TGP, gamma GT/phosphatases alcalines, bilirubine totale).

D. Traitement par imatinib

- Le traitement est prescrit en ambulatoire. Tous les malades ont reçu au début l'hydroxyurée (Hydrea®) à raison de 20 à 30 mg/kg pendant quelques jours, associé à l'allopurinol en comprimés de 100 ou 300 mg à la dose de 5 à 10 mg/Kg/jour avec des boissons abondantes.
- Dès la confirmation du diagnostic et l'obtention d'un taux de GB normal, l'imatinib mésylate (imatib® Cipla au début puis depuis quelques années d'autres génériques devenus disponibles) à raison de 400 mg/jour est administré par voie orale, soit une gélule à 400 mg ou 4 gélules de 100 mg par jour au milieu d'un repas principal avec un grand verre d'eau. La dose d'imatinib est ensuite ajustée en fonction de la tolérance et des réponses.

E. Suivi sous traitement

Les paramètres à préciser après la mise en route du traitement et avant l'arrêt de l'imatinib sont :

- La date de début de traitement par imatinib.
- La réponse hématologique complète (RHC) définie par un examen clinique normal (rate non palpable) et une normalisation de l'hémogramme : GB < 10 G/L ; PLQ < 450 G/L, absence de myélémie et un taux de basophiles < 5%. La RHC est évaluée entre 1 à 3 mois après le début de traitement.
- La réponse cytogénétique : elle est appréciée sur le caryotype et doit être évaluée et définie selon les recommandations ELN 2009/2013 à 3, 6 et 12 mois puis tous les ans. Actuellement et selon l'ELN 2020, le caryotype médullaire n'est indiqué que lorsque les transcrits BCR-ABL sont atypiques ou non mesurables, en cas d'ACA, de résistance ou de progression.
- La réponse moléculaire : est évaluée par une PCR quantitative en temps réel (RT-qPCR) ou par un automate le GeneXpert Dx System V2 (Cepheid) et les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à un gène ABL de contrôle

avec mesure du rapport de BCR-ABL /ABL selon l'échelle internationale (IS). La réponse moléculaire est définie selon la classification ELN des réponses (optimale, alerte, échec) et classée en RM4, RM4.5, RM5 pour la réponse moléculaire profonde. Elle doit être faite à 3, à 6, puis à 12 mois, ensuite tous les 6 mois après.

- La durée de traitement par imatinib : 3 ans au minimum.
- La durée de la réponse moléculaire profonde (DMR) : doit être de 2 ans au minimum et vérifiée sur au moins trois résultats PCR avec au moins une PCR par an. La DMR est définie par un taux de BCR-ABL \leq 0,01 (RM4 définie par un taux de BCR-ABL \leq 0,01% et $>$ 0,0032 IS, RM4.5 définie par un taux de BCR-ABL \leq 0,0032% et $>$ 0,001 IS, RM5 définie par un taux de BCR-ABL \leq 0,001% IS).
- La recherche d'une toxicité liée au traitement : les effets indésirables cliniques ou biologiques (NFS, bilan hépatique et rénal) rapportés par le patient ou constatés par le médecin avant l'arrêt de l'imatinib sont répertoriés et classés en grade de toxicité selon la cotation OMS (annexe 4).
- Date de l'arrêt de l'imatinib.

6. Surveillance après l'arrêt de l'imatinib

La surveillance de l'efficacité et de l'innocuité de la tentative d'arrêt du traitement se fait en consultation chaque mois le premier semestre puis tous les 2 mois pendant le deuxième semestre ensuite chaque 3 mois durant la deuxième année, puis tous les 3 à 6 mois par la suite. Les paramètres suivants sont évalués à chaque rendez-vous de consultation en effectuant les examens nécessaires:

- Un interrogatoire et un examen clinique sont effectués à la recherche d'un syndrome de sevrage défini par l'apparition ou l'aggravation de douleurs musculo-squelettiques et/ou articulaires.
- Une NFS avec FSP et des examens biochimiques sont effectués avec contrôle de tous les paramètres anormaux retrouvés au moment de l'arrêt de traitement.
- La réponse moléculaire est évaluée sur sang périphérique par prélèvement sur tube EDTA et analyse automatisée avec l'appareil Gene Expert Dx System V2 (Cépheid) avec mesure du rapport de BCR-ABL /ABL selon l'échelle

internationale (IS). Cet appareil est disponible actuellement au niveau de tous les centres participants à l'étude sauf l'HMRUC dont les malades sont évalués au CLCC Batna. Ceci a été rendu possible grâce à la collaboration du laboratoire Novartis dans le cadre du projet Tasmex 2. L'évaluation suit les recommandations ELN pour la définition et le scoring de la réponse moléculaire. La rechute moléculaire est définie comme la perte de la RMM, correspondant à l'expression de plus de 0,1% de transcrits BCR-ABL à tout moment.

- Pour les patients avec une perte de RMM (rechute moléculaire), le traitement par imatinib sera redémarré immédiatement et l'évaluation de la réponse moléculaire se fera chaque 3 mois jusqu'à la récupération de la RMM/DMR puis tous les 3 à 6 mois après. En l'absence de rétablissement de la RMM dans les 6 à 12 mois malgré une réintroduction de l'imatinib, le dépistage des mutations BCR-ABL doit être effectué et le traitement doit être rapidement modifié, en tenant compte de la présence et du type de mutation BCR-ABL.

7. Critères d'évaluation

A. Critères principaux

- Le taux de TFR est défini comme le pourcentage de patients sans rechute moléculaire calculé de la date de l'arrêt de l'imatinib jusqu'à la date de sa reprise et évalué à 6 mois, 1 an et à 18 mois.
- Le taux de récupération de la réponse moléculaire est défini comme la proportion de patients ayant réintégré leur RMM ou DMR après la reprise du traitement et évalué chaque 3 mois.

B. Critères secondaires

- L'innocuité pendant la phase de TFR, en particulier l'apparition de symptômes liés au syndrome de sevrage comme les douleurs musculo-squelettiques ou la survenue d'un effet secondaire grave comme la rechute cytogénétique (réapparition du Ph1 ou transcrit BCR-ABL > 1 %), la rechute hématologique (GB > 10 G/L avec myélémie, autres signes de la maladie), la progression vers une accélération ou une crise blastique.

- Le gain net en rapport avec l'arrêt de la prise de l'imatinib en calculant le nombre de mois durant lesquels le traitement n'a pas été administré aux malades qui n'ont pas rechuté et l'équivalent économisé en DA correspondant au coût du médicament sur le marché.
- Etablir la corrélation entre les caractéristiques des patients (âge et sexe), le score pronostique, la durée du traitement par imatinib, la durée de la DMR, la profondeur de la DMR, le syndrome de sevrage et la TFR.
- La survie globale (SG) : le délai entre la date de l'entrée dans l'étude (arrêt de l'imatinib) à la date des dernières nouvelles (vivant ou décédé quelle qu'en soit la cause).
- La survie sans rechute moléculaire (SSRM) : le délai entre la date de l'entrée dans l'étude (arrêt de l'imatinib) à la date de la perte de la RMM.
- La survie sans progression (SSP) : Le délai entre la date de l'entrée dans l'étude (arrêt de l'imatinib) à la date de la progression (accélération ou acutisation).

8. Analyse statistique

- Dans un premier temps, l'analyse statistique est purement descriptive :
 - ✓ Caractéristiques cliniques et biologiques des patients, moyens diagnostiques et scores pronostiques, traitement, réponses et intolérances au traitement, durée de traitement par imatinib, durée de DMR, arrêt de traitement et taux de TFR et de rechute moléculaire, syndrome de sevrage, reprise de traitement et taux de récupération de la réponse moléculaire.
 - ✓ Les variables qualitatives sont décrites en termes de données manquantes, de valeurs absolues et de pourcentages correspondant aux différentes modalités.
 - ✓ Les variables quantitatives sont présentées sous forme de nombre de données manquantes, de moyennes \pm écart-types, de médianes et de valeurs extrêmes minimales-maximales.
- Dans un second temps, l'analyse statistique est comparative et différents tests statistiques sont utilisés :

- ✓ Pour les variables quantitatives, le test t de Student pour échantillons indépendants pour la comparaison de deux moyennes est choisi en cas de nécessité.
- ✓ Pour les variables qualitatives, les tests du Chi-2 et de Fisher sont utilisés.
- ✓ Le calcul des taux de survie avec établissement des courbes de survie a été réalisé selon la méthode de Kaplan Meier. La comparaison des courbes de survie est faite en utilisant le test de Log-Rank.
- ✓ Les analyses multi-variées qui permettent d'estimer le risque de survenue d'un évènement lié à un facteur de risque, sont effectuées par l'utilisation de la régression logistique binaire.
- La saisie des données s'est effectuée sur Excel 2010, et l'analyse statistique est faite grâce au logiciel IBM SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) version 26. Les résultats ont été présentés sous formes de tableaux, de graphiques en barre, de graphiques en secteur. Un risque d'erreur alpha à 05 % et un intervalle de confiance (IC) à 95% sont acceptés. La significativité de tous les tests est considérée positive pour des valeurs de $p \leq 0,05$.

9. Considérations éthiques

Lors des différentes étapes de réalisation de cette étude, nous avons tenu à respecter les principes fondamentaux de l'éthique de la recherche médicale, conformément à la loi 90-17 du 31-07-90- J.O du 15-08-90 et nous avons respecté l'anonymat et la confidentialité des données concernant les malades tout au long de notre travail.

Les participants dans notre étude ont reçu une explication détaillée, claire et loyale sur les différentes étapes du projet, depuis leur inclusion jusqu'à la reprise du traitement. Ainsi, leur consentement était primordial comme cela est recommandé par les sociétés savantes. Nous n'avons pas effectué de prélèvements spécifiques.

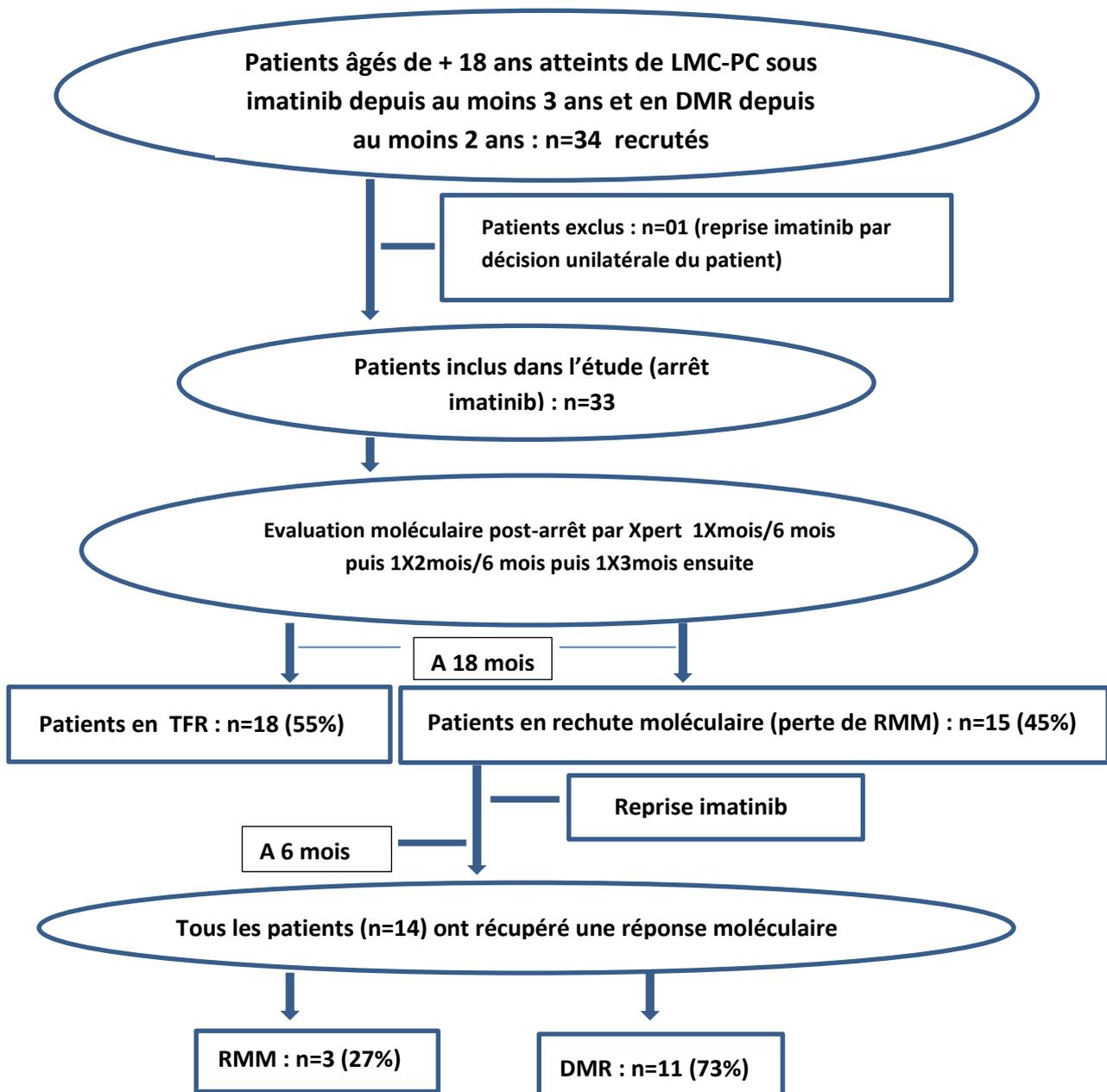
Enfin, la commission chargée des thèses du comité scientifique du département de médecine de Constantine a débattu et approuvé le projet d'étude et elle a émis un avis favorable définitif à la réalisation de ce travail sur accord des experts. L'étude est enregistrée sous le N°81/CS/2018.

III. RESULTATS

Entre le 01/04/ 2018 et le 31/12/2019, 34 patients ont été recrutés. Une patiente a été exclue parce qu'elle a décidé de reprendre le traitement de façon unilatérale au 4^{ème} mois de suivi par crainte de rechute. Nous avons retenu 33 malades selon nos critères. Tous les patients inclus ont arrêté leur traitement, puis ils ont été suivis en consultation pendant au moins 18 mois. Ils avaient tous bénéficié d'un contrôle moléculaire selon le programme tracé.

1. Schéma de l'étude

Les principaux résultats sont illustrés dans le schéma suivant



2. Caractéristiques générales de la population étudiée

A. Service d'origine

10 patients étaient suivis au CHU de Constantine, 10 autres au CLCC de Batna, 6 patients au CHU de Béjaia, 3 au CHU de Tlemcen, 3 autres à l'HMRU de Constantine et enfin 1 patient au CHU de Tizi Ouzou (figure 21).

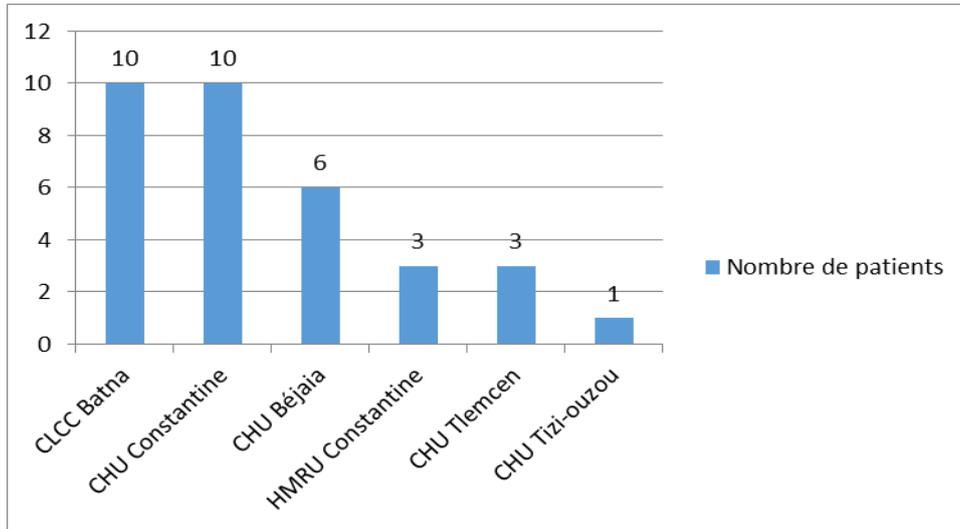


Figure 21 : Répartition selon le service d'origine

B. Age

L'âge moyen des patients est de 43,7 ans avec un écart-type de 10,8 ans. L'âge médian est de 45 ans avec des extrêmes allant de 24 à 64 ans. La répartition selon les tranches d'âge retrouve un pic de fréquence dans la tranche allant de 41 à 50 ans avec un nombre de 11 cas soit 33,3 % (figure 22).

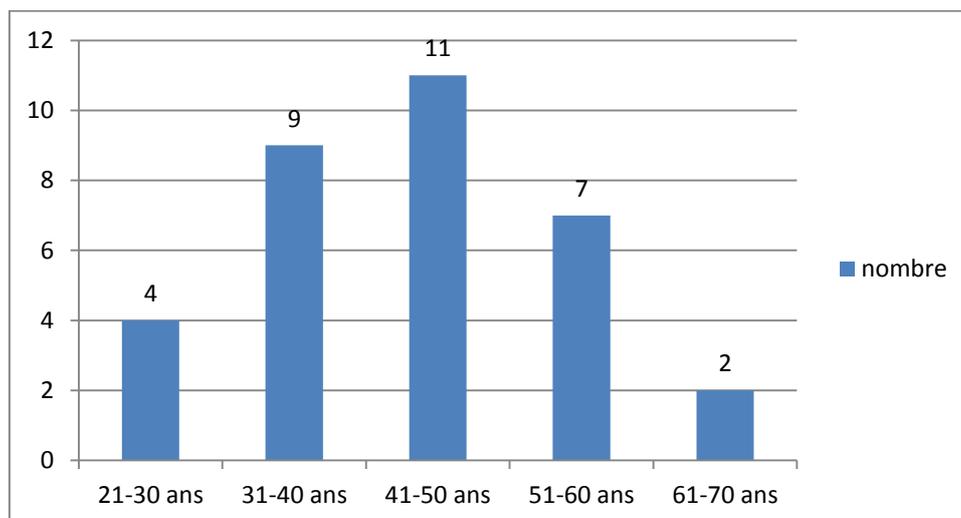


Figure 22: Répartition selon les tranches d'âge

C. Sexe

On note une prédominance féminine, avec 19 femmes soit 58 % et 14 hommes soit 42 % des cas. Le sexe ratio hommes/femmes=0,73 (figure 23).

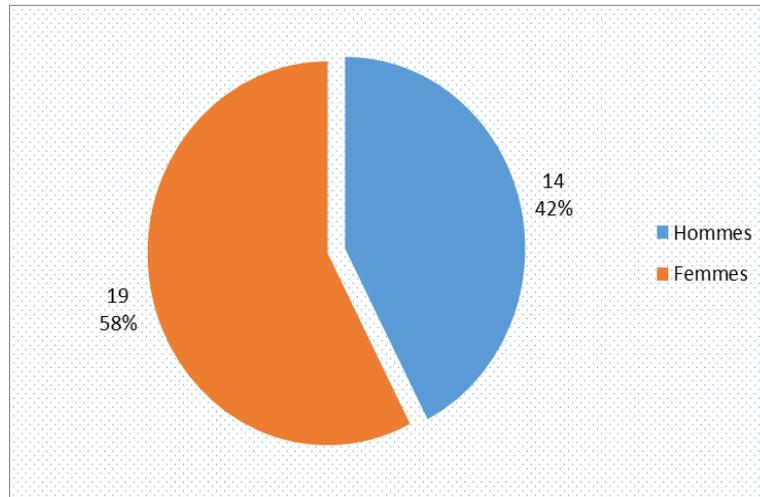


Figure 23 : Répartition selon le sexe

D. Tranches d'âge et sexe

On note une nette prédominance féminine dans la tranche d'âge allant de 31 à 60 ans, une égalité dans la tranche d'âge allant de 61 à 70 ans et une prédominance masculine dans la tranche d'âge allant de 21 à 30 ans. Par ailleurs on note un pic de fréquence dans la tranche d'âge allant de 41 à 50 ans avec 11 malades ou 33,3% des cas (figure24).

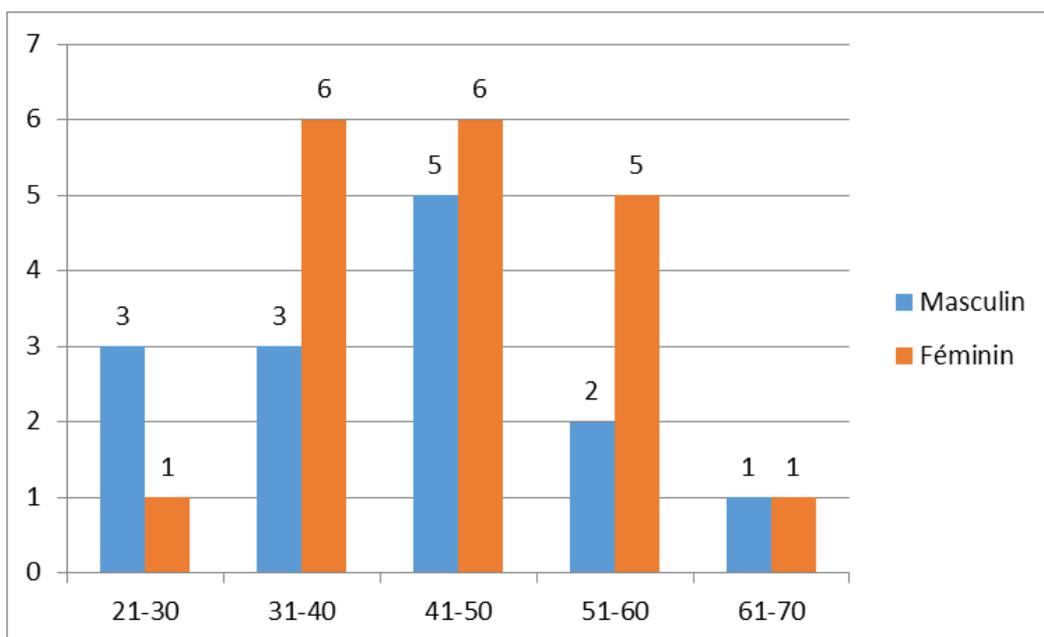


Figure 24: Répartition selon les tranches d'âge et le sexe

E. Domaine professionnel

21 patients exercent une profession dans différents secteurs d'activité soit 63,6 % des cas.

On note la présence de 12 femmes au foyer soit 36,6 % des patients (figure 25).

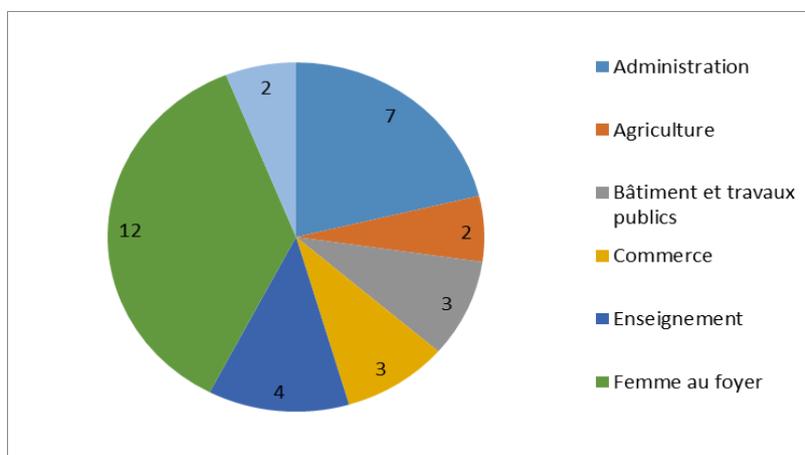


Figure 25: Répartition selon le domaine professionnel

F. Comorbidité

22 patients n'ont pas d'antécédents pathologiques particuliers soit 67 % des cas. Les 11 autres patients (33%) sont suivis soit pour HTA, soit pour diabète soit pour hypothyroïdie soit pour les deux ou les trois pathologies en même temps (tableau 14).

Tableau 14 : Répartition selon la comorbidité

Comorbidité	Fréquence	Pourcentage
Diabète	1	3
HTA	3	9
Hypothyroïdie	2	6
Diabète et HTA	2	6
Diabète et Hypothyroïdie	2	6
HTA et hypothyroïdie	1	3
Total	11	33

HTA : Hypertension artérielle

G. Année de diagnostic

23 patients soit 70 % des cas sont diagnostiqués entre 2009 et 2013. La plupart des patients ont donc une durée d'au moins 5 ans de traitement par imatinib. Le malade le plus ancien est diagnostiqué en 2006 (12 ans de traitement) (figure 26).

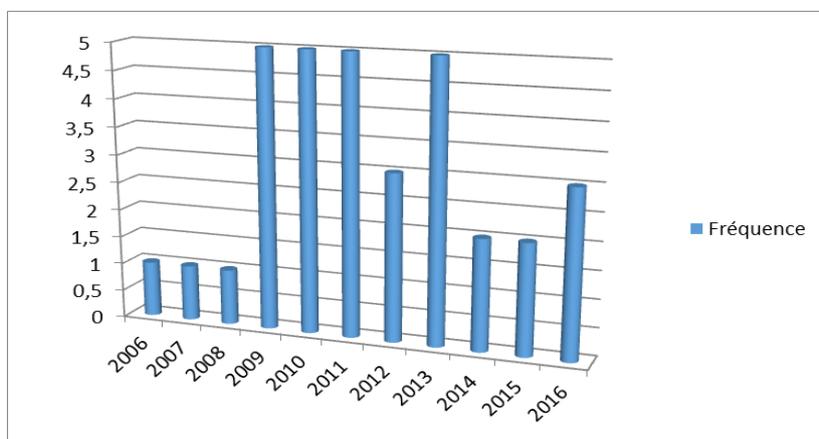


Figure 26 : Répartition selon l'année de diagnostic

3. Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic

A. Circonstances de découverte

Le diagnostic a été fortuit chez 15 patients (45,5 %), chez qui la découverte d'une hyperleucocytose (10 cas soit 30 %) ou d'une splénomégalie (5 cas soit 15 %) lors d'un bilan systématique a conduit au diagnostic. La pesanteur ou la douleur de l'hypochondre gauche était le mode de révélation de la maladie chez 9 patients (27 %). Le diagnostic a été posé au cours d'une complication (priapisme) chez 1 patient soit 3 % des cas (tableau 15).

Tableau 15 : Répartition selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Fréquence	Pourcentage
Devant une complication (priapisme)	1	3%
Découverte fortuite	15	45,5%
- Splénomégalie	5	15%
- Hyperleucocytose	10	30%
Devant un signe clinique	17	51,5
- Pesanteur ou douleur de l'HCG	9	27%
- Signes généraux	3	9%
- Asthénie	5	15%
Total	33	100

HCG : hypocondre gauche

B. Etat général

L'état général était conservé chez tous les patients au moment du diagnostic, ne dépassant pas le score 2 selon l'ECOG (0 chez 18 malades soit 55% des cas, 1 chez 15 malades soit 45% (figure 27).

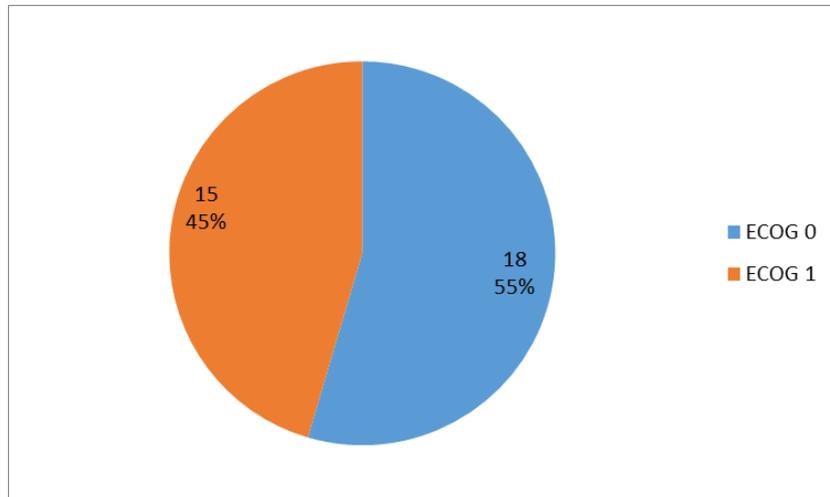


Figure 27: Répartition selon l'état général

C. Examen physique initial

La splénomégalie (SPM) reste le signe majeur, retrouvée chez 30 patients (91% des cas) avec un débord splénique (DS) moyen de 7,1 cm et un écart-type de 3,81 cm. Un débord médian de 7 cm avec des extrêmes allant de 0 à 16 cm. Les autres signes physiques retrouvés sont l'hépatomégalie (HPM) et la pâleur cutané-muqueuse (PCM). Un examen normal est retrouvé chez 3 patients soit 9 % des cas (figure 28).

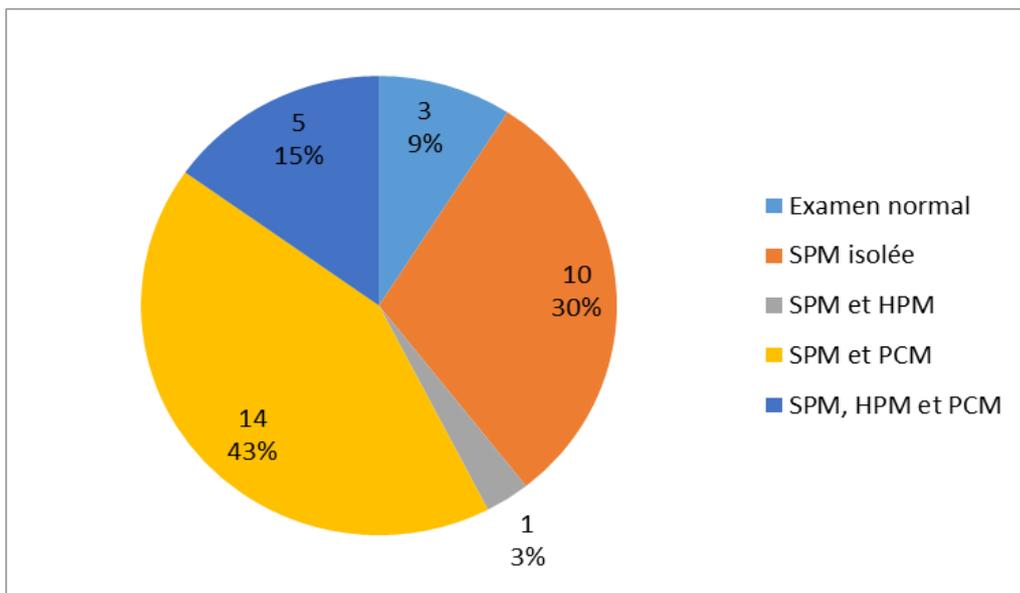


Figure 28 : Répartition selon les signes physiques

4. Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic

A. Hémogramme

La numération formule sanguine réalisée chez tous les patients et l'étude du frottis de sang périphérique réalisés chez 27 patients (82%) ont objectivé les résultats suivants (tableau 16):

Tableau 16 : Données de l'hémogramme

Paramètre	Globules blancs (G/L)	Hémoglobine (g/dl)	Plaquettes (G/L)	Blastes sanguins (%)	Myélémie (%)	Basophilie (%)
Moyenne	151,760	11	394,727	1,3	38,3	1,44
Médiane	127	10,8	299	1	37	1
Ecart-type	91,56	2,35	245,38	1,4	11,36	1,52
Minimum	54,4	5,6	111	0	20	0
Maximum	400	15,7	1365	4	58	5

G/L : giga par litre, g/dl : gramme par décilitre

B. Myélogramme

Le myélogramme a été réalisé chez seulement 13 malades (39,4 %) ayant permis de confirmer la phase chronique (tableau 17).

Tableau 17 : Répartition selon le myélogramme

Myélogramme	Fréquence	Pourcentage
Fait	13	39
Non fait	20	61
Total	33	100

C. Caryotype

Dix patients (30 % des cas) ont bénéficié d'un caryotype au diagnostic retrouvant le chromosome Ph1 et confirmant ainsi le diagnostic. Parmi ces 10 patients, aucun cas d'ACA n'a été retrouvé (tableau 18).

Tableau 18 : Répartition selon le caryotype

Caryotype	Fréquence	Pourcentage
Fait	10	30
Non fait	23	70
Total	33	100

D. FISH

Dans le cadre du diagnostic positif, une FISH a été réalisée chez 4 patients (12 %) objectivant un réarrangement BCR-ABL (tableau 19).

Tableau 19 : Répartition selon la FISH

FISH	Fréquence	Pourcentage
Faite	4	12
Non faite	29	88
Total	33	100

FISH : Fluorescence in situ hybridization

E. Biologie moléculaire

La RT-PCR a été réalisée chez seulement 10 malades (30 %) permettant de confirmer le diagnostic en retrouvant un transcrite majeur BCR-ABL de type b2a2 ou b3a2. A défaut de la PCR qualitative, 9 patients ont bénéficié au diagnostic d'une PCR quantitative (RT-qPCR) par l'appareil GeneXpert Dx system permettant de retrouver et de mesurer un transcrite de fusion majeur BCR-ABL (tableau 20).

Tableau 20 : Répartition selon la biologie moléculaire

Examen	Fréquence	Pourcentage
RT-qPCR		
- Faite	9	27
- Non faite	24	73
- Total	33	100
RT-PCR		
- Faite	10	30
- Non faite	23	70
- Total	33	100

RT-qPCR : real time quantitative polymerase chain reaction

5. Diagnostic positif

Le diagnostic positif a été établi par l'étude cytogénétique (caryotype ou FISH) chez 8 malades soit 24 % des cas, par la biologie moléculaire (RT-PCR ou RT-qPCR) chez 19 malades (58 %). A défaut de ces examens, le diagnostic a été retenu sur les données de l'examen clinique et la cytologie chez 6 malades soit 18 % des cas (tableau 21).

Tableau 21 : Répartition selon le moyen de diagnostic positif

Moyen diagnostique	Fréquence	Pourcentage
Cytogénétique	8	24
Moléculaire	19	58
Cytologique	6	18
Total	33	100

6. Classification des patients selon le score pronostique

A. Score de Sokal

Le score de Sokal a été précisé chez 27 malades soit 82% des cas. 18 malades soit 55 % de la population avaient un risque intermédiaire, 6 malades soit 18 % un risque faible et 3 malades soit 9% un risque élevé, 6 malades (18%) un score non précisé par manque des données du frottis de sang périphérique (figure 29).

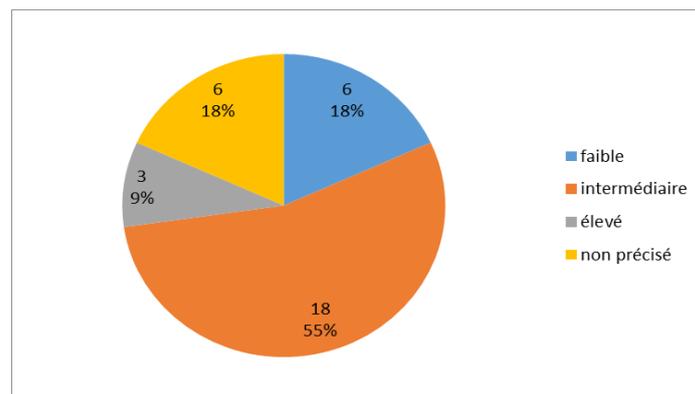


Figure 29 : Répartition selon le score de Sokal

B. Score EUTOS

Le score EUTOS a été précisé chez 27 malades soit 82% des cas. 25 patients soit 76 % avaient un risque faible, 2 patients soit 6 % un risque élevé et 6 patients (18%) un score non précisé (figure 30).

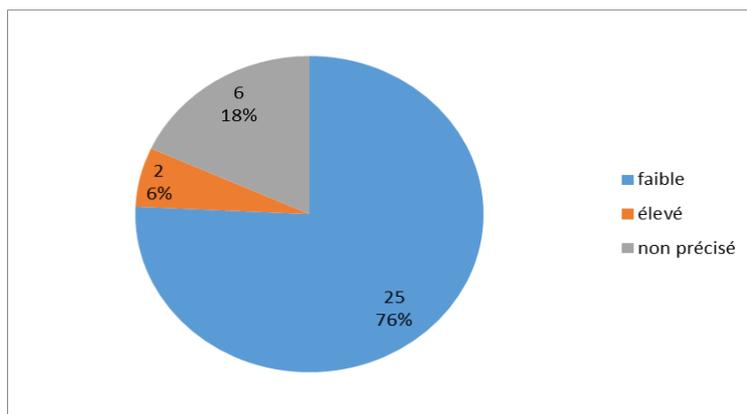


Figure 30 : Répartition selon le score EUTOS

C. Score ELTS

Le score ELTS a été précisé chez 27 malades soit 82% des cas, non précisé chez 6 malades soit 18% des cas. 10 malades soit 37% avaient un risque faible, 16 patients soit 59 % de la cohorte un score intermédiaire et 1 patient soit 4 % avec un score élevé (figure 31).

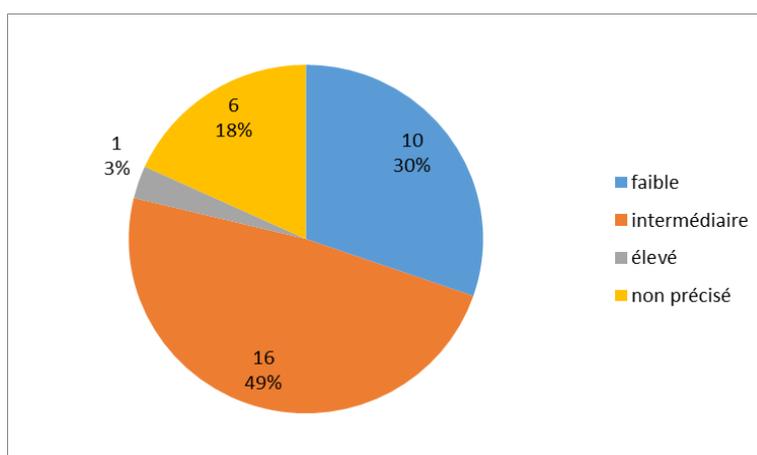


Figure 31 : Répartition selon le score ELTS

7. Bilan pré-thérapeutique

A. Glycémie

Mentionnée dans 25 cas (76%), non précisée chez 8 malades ou 24% des cas (figure 32).

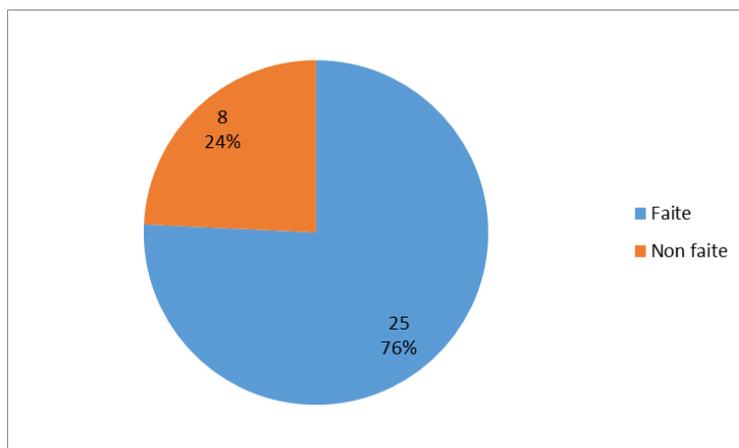


Figure 32 : Répartition selon la glycémie initiale

B. Bilan rénal et hépatique

Le bilan rénal a été précisé chez 26 malades (78%) et revenu normal, tandis que le bilan hépatique était précisé chez 23 malades (69%) et revenu perturbé chez deux malades avec un taux de bilirubine totale à 2 fois la normale (tableau 22).

Tableau 22: Répartition selon le bilan rénal et hépatique

Bilan rénal	Fréquence	Pourcentage
Précisé	26	78
Non précisé	7	22
Total	33	100
Bilan hépatique	Fréquence	Pourcentage
Précisé	23	69
Non précisé	10	31
Total	33	100

8. Traitement, réponse et tolérance

A. Traitement par hydroxycarbamide (Hydrea®)

Tous les patients ont été traités initialement par hydroxycarbamide (Hydrea®) en vue d'une réduction rapide de la masse tumorale et en attendant la confirmation diagnostique.

B. Traitement par imatinib

Tous les patients ont reçu de l'imatinib 400 mg/j, il a été prescrit dans un délai moyen de 1,06 mois avec un écart-type de 1,43 mois et un délai médian de 1 (0-7) mois depuis le diagnostic.

C. Durée de traitement par imatinib

Vingt-six patients soit 79 % de la cohorte ont reçu l'imatinib pendant une durée allant de 5 à 10 ans. La durée moyenne est de 7,39 ans avec un écart-type de 2,34 ans, une durée médiane de 8 ans avec des extrêmes allant de 3 à 12 ans (figure 33).

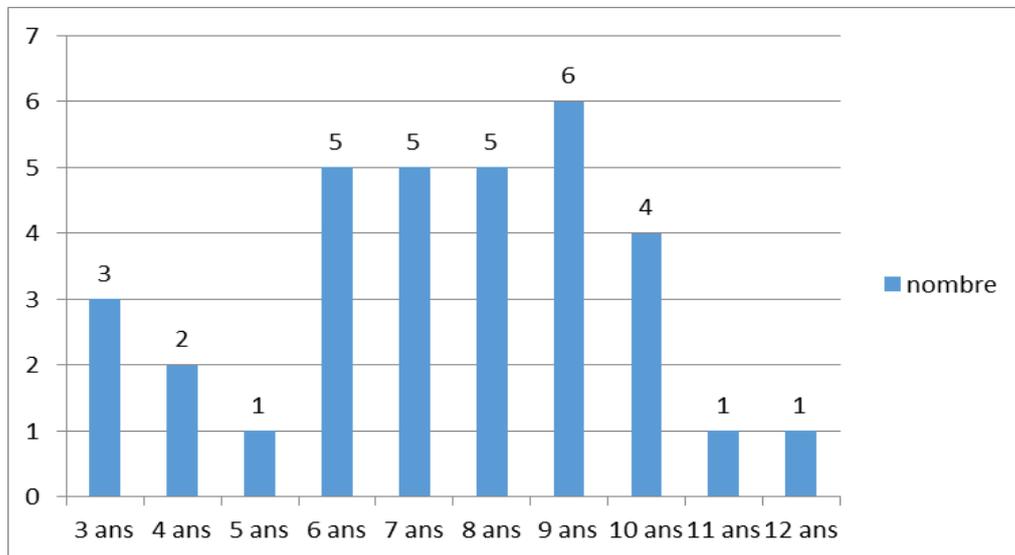


Figure 33 : Répartition selon la durée de traitement par imatinib

D. Réponse hématologique et cytogénétique

Une réponse hématologique complète (RHC) est obtenue chez tous les patients dans un délai médian de 2,5 mois (1-4 mois). Un contrôle cytogénétique a été réalisé chez seulement 4 patients (12 %) retrouvant une réponse cytogénétique complète après une année de traitement.

E. Réponse moléculaire

Le contrôle moléculaire par RT-qPCR n'a pas pu être réalisé au début selon les recommandations ELN surtout pour les anciens malades en raison de l'absence de plateaux techniques de biologie moléculaire dans la plupart des hôpitaux. Cependant certains malades ont pu le faire soit en se déplaçant à la Tunisie voisine pour les malades du CHU de Constantine ou en le faisant chez des laboratoires privés conventionnés avec des laboratoires étrangers pour les autres malades. Et ce n'est qu'à l'acquisition des automates GeneXpert Dx system par la plupart des services d'hématologie du pays dans le cadre du projet Tasmox initié par les laboratoires Novartis depuis quelques années que l'évaluation moléculaire a pu se faire de manière régulière selon les recommandations ELN ou au moins une fois par an.

Pour notre série, un contrôle moléculaire a été réalisé chez tous les patients mais de façon irrégulière et à différentes dates de leur suivi. Le délai moyen jusqu'à la première évaluation moléculaire est de 38,76 mois, le délai médian de 32 mois avec des extrêmes allant de 6 à 121 mois. Les évaluations moléculaires à 6, 12, 24, 36 mois et leurs résultats sont illustrés dans le tableau suivant (tableau 23).

Tableau 23 : Répartition selon le nombre de contrôles moléculaires réalisés à différents délais

Délai	6 mois	12 mois	24 mois	36 mois
Nombre	3 (9%)	9 (27%)	11 (33%)	9 (27%)
Résultat	DMR=2 (6%) RMM=1 (3%)	DMR=7 (21%) RMM=2 (6%)	DMR=8 (24%) RMM=3 (9%)	DMR=8 (24%) RMM=1 (3%)

RMM : réponse moléculaire majeure DMR : deep molecular response

Le nombre moyen de tests de PCR quantitatives réalisées avant l'arrêt du traitement est de 4 tests par malade avec des extrêmes allant de 3 à 8 tests (figure 34). Ces évaluations ont permis la confirmation de l'obtention d'une DMR durable d'une durée minimale de 2 ans chez tous les patients.

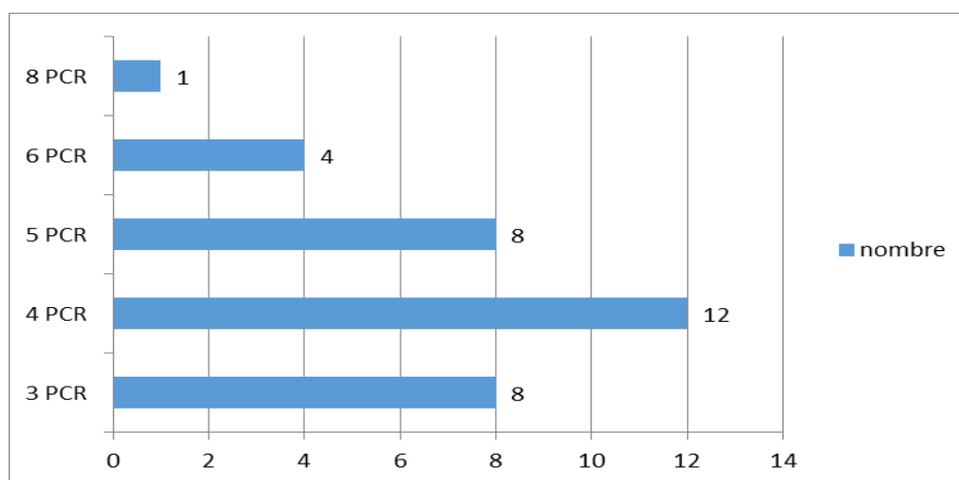


Figure 34 : Répartition selon le nombre de PCR quantitatives réalisées

F. Durée de la réponse moléculaire profonde (DMR)

Vingt-sept malades soit 81 % de la population étudiée ont obtenu une DMR d'une durée allant de 2 à 4 ans. Les six autres, une DMR de 5 à 7 ans. La durée moyenne est de 3,27 ans

avec un écart-type de 1,48 an et la durée médiane est de 3 ans avec des extrêmes allant de 2 à 7 ans (figure 35).

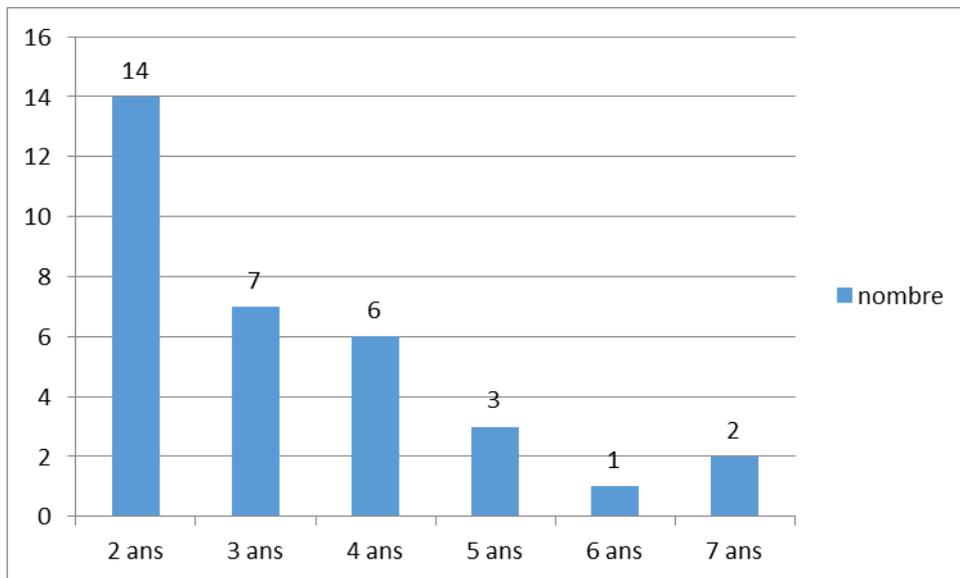


Figure 35 : Répartition selon la durée de la DMR

G. Profondeur de la DMR avant l'arrêt

Dix-neuf malades soit 58 % ont présenté une RM5 avant d'arrêter leur traitement. 10 autres patients avaient une RM4.5 (30%) et 4 malades une RM4 (12%) (figure 36).

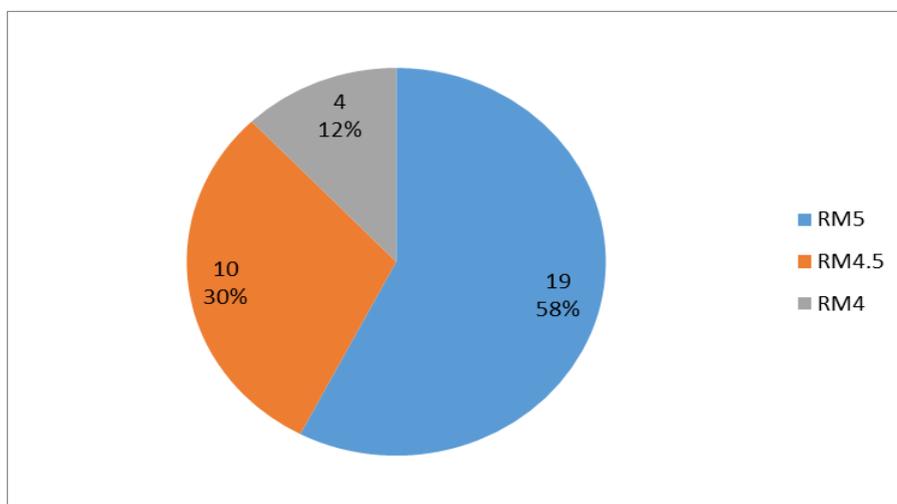


Figure 36 : Répartition selon la profondeur de la DMR avant l'arrêt

H. Toxicité clinique avant l'arrêt du traitement

19 malades soit 57,5 % de la cohorte ont présenté au moins une toxicité clinique avant l'arrêt de l'imatinib de grade 1 ou 2 selon la cotation OMS.

Les effets secondaires rapportés sont : les crampes musculaires (5 malades ou 15 % des cas), les œdèmes superficiels (4 malades ou 12 %), les douleurs ostéo-articulaires (4 malades ou 12%), les troubles digestifs (3 patients ou 9 % des cas), l'asthénie (2 patients ou 6 % des cas) et le prurit (1 malade ou 6% des cas) (figure 37).

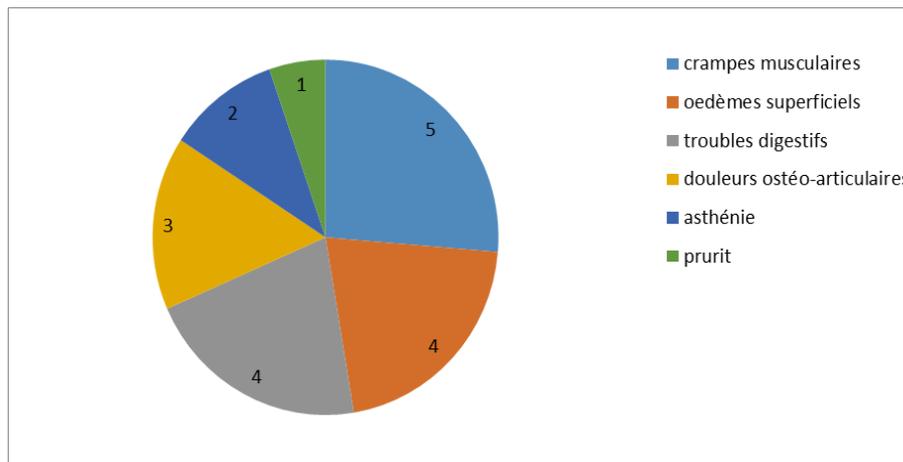


Figure 37 : Répartition selon la toxicité clinique avant l'arrêt clinique

I. Toxicité biologique avant l'arrêt du traitement

Une toxicité hématologique de grade 1 à 2 a été notée chez 6 patients soit 18 % des cas (anémie= 3 cas soit 9 %, neutropénie= 3 cas ou 9 %, thrombopénie= 2 cas soit 6 %). Une toxicité hépatique de grade 1 retrouvée chez 1 malade (3 % des cas) (figure 38).

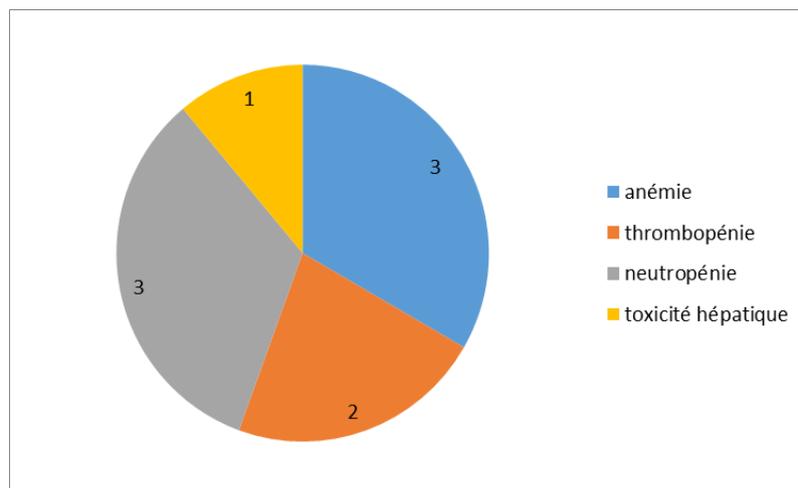


Figure 38: Répartition selon la toxicité biologique avant l'arrêt

Le tableau 24 résume les caractéristiques clinico-biologiques et de réponse au traitement de notre cohorte lors de la présentation initiale et à l'inclusion.

Tableau 24 : Résumé des caractéristiques des patients

Paramètre	Effectif	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Pourcentage	Extrêmes
Age au diagnostic (ans)	33	43,7	10,8	45		24-64
Sexe						
-Masculin	14				42%	
-Féminin	19				58%	
Splénomégalie						
-Débord splénique (centimètres)	30	7,1	3,81	7	91%	0-16
Hémogramme						
-Globules blancs (G/L)		151,76	91,56	127		54,4-400
-Hémoglobine (g/dl)		11	2,35	10,8		5,6-15,7
-Plaquettes (G/L)		394,727	245,38	299		111-1365
Score de Sokal						
-Faible	6				18%	
-Intermédiaire	18				55%	
-Elevé	3				9%	
-Non précisé	6				18%	
Score EUTOS						
-Faible	25				76%	
-Elevé	2				6%	
-Non précisé	6				18%	
Score ELTS						
-Faible	10				30%	
-Intermédiaire	16				49%	
-Elevé	1				3%	
-Non précisé	6				18%	
Hydrea®	33				100%	
Imatinib 400 mg	33				100%	
Durée imatinib (ans)						
		7,39	2,34	8		3-12
Durée DMR (ans)						
		3,27	1,48	3		2-7

EUTOS : european treatment and outcome study, ELTS : Eutos long term survival, DMR : deep molecular response, G/L : giga/litre, g/dl : grammes/décilitre

9. Arrêt de l'imatinib et suivi moléculaire

A. Année de l'arrêt

Cinq malades soit 16 % de la cohorte ont arrêté leur traitement en 2018 et la majorité (28 malades soit 84%) l'ont fait pendant l'année 2019 (tableau 25).

Tableau 25 : Répartition selon l'année de recrutement

Année de recrutement	Fréquence	Pourcentage %
2018	5	16
2019	28	84

B. Durée de suivi post-arrêt

11 malades (33%) avaient un délai de suivi de 19 mois, les autres délais varient de 20 à 39 mois. Le délai moyen de suivi post-arrêt est de 24,42 mois avec un écart-type de 6,33 mois. Le délai médian est de 22 mois avec des extrêmes allant de 19 à 39 mois (figure 39).

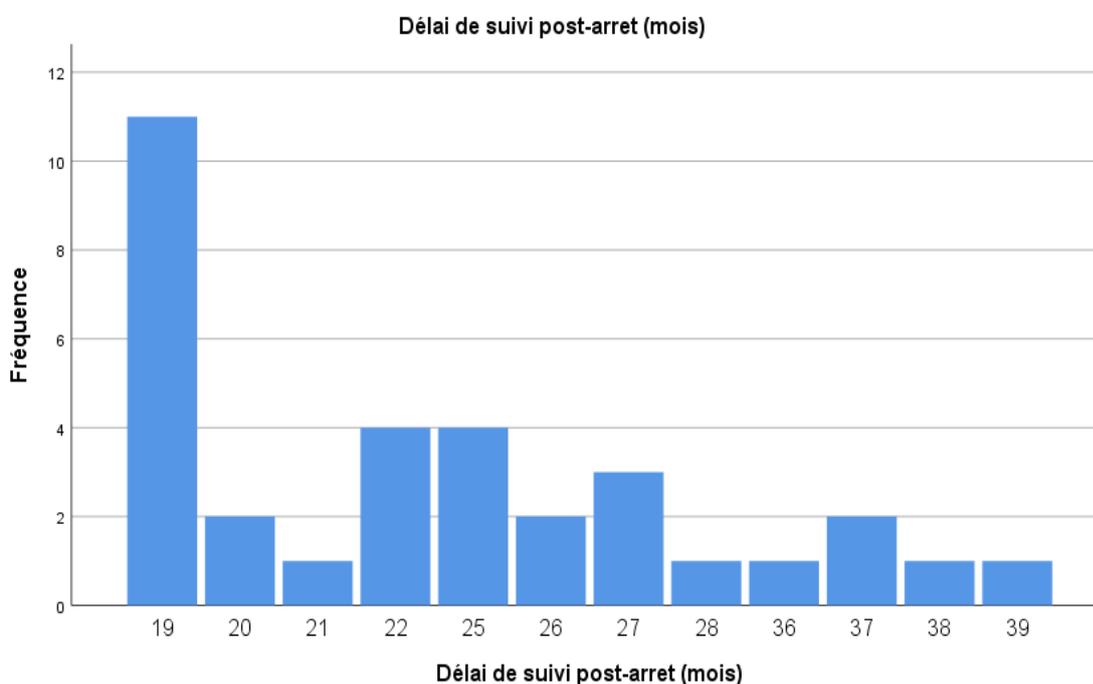


Figure 39 : Répartition selon la durée de suivi post-arrêt

C. Rémission sans traitement (TFR)

a. TFR à 6 mois

La TFR à 6 mois a été évaluée chez tous les malades, 21 patients soit 64 % ont maintenu leur réponse moléculaire (transcrit BCR-ABL \leq 0,1 %) et 12 patients soit 36 % ont rechuté (figure 40).

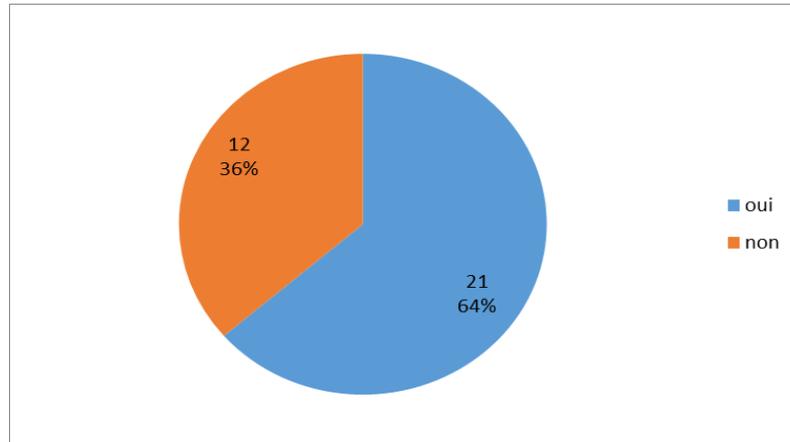


Figure 40 : Répartition selon la TFR à 6 mois

b. TFR à 12 mois

La TFR à 12 mois a été évaluée chez tous les malades, 19 patients soit 58 % ont maintenu leur réponse moléculaire alors que 14 d'entre eux (42 %) l'ont perdu (transcrit BCR-ABL $>$ 0,1 %) soit 2 malades de plus par rapport au délai du 6^{ème} mois (figure 41).

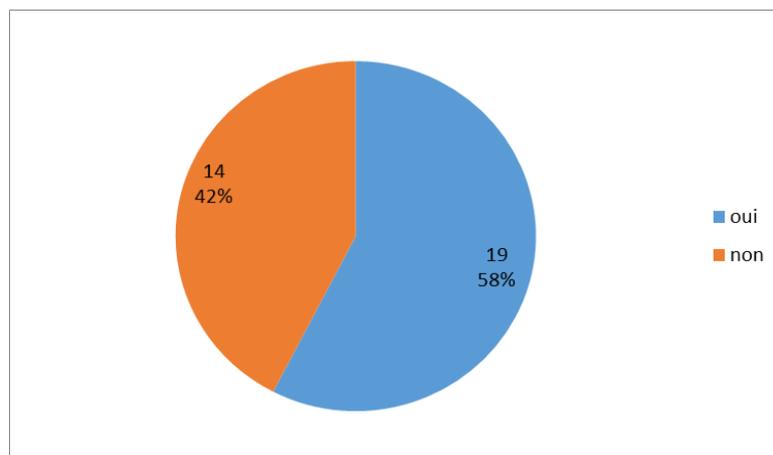


Figure 41: Répartition selon la TFR à 12 mois

c. TFR à 18 mois

La TFR a été évaluée chez tous les malades, 18 patients soit 55 % de la cohorte gardent toujours leur réponse moléculaire à 18 mois (figure 42).

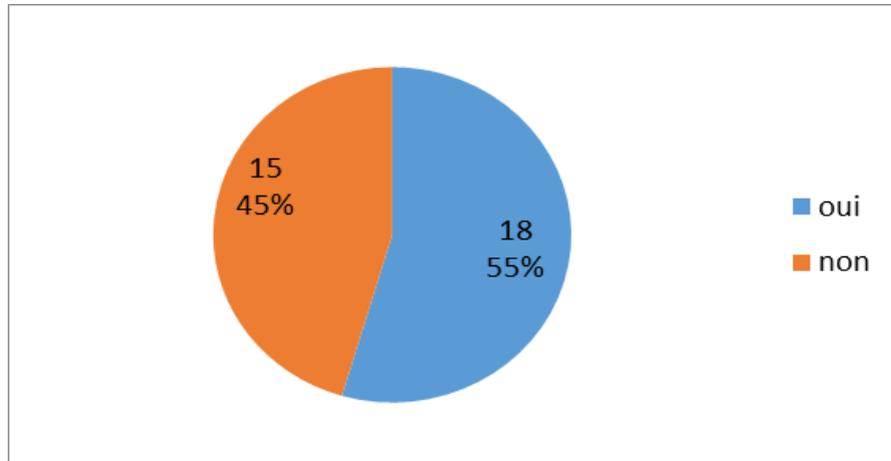


Figure 42 : Répartition selon la TFR à 18 mois

D. Incidence cumulée des taux de TFR

L'incidence cumulée du taux de TFR pour tous les malades suit une courbe descendante depuis le début de l'arrêt, puis atteint un taux de 55% à 18 mois (figure 43).

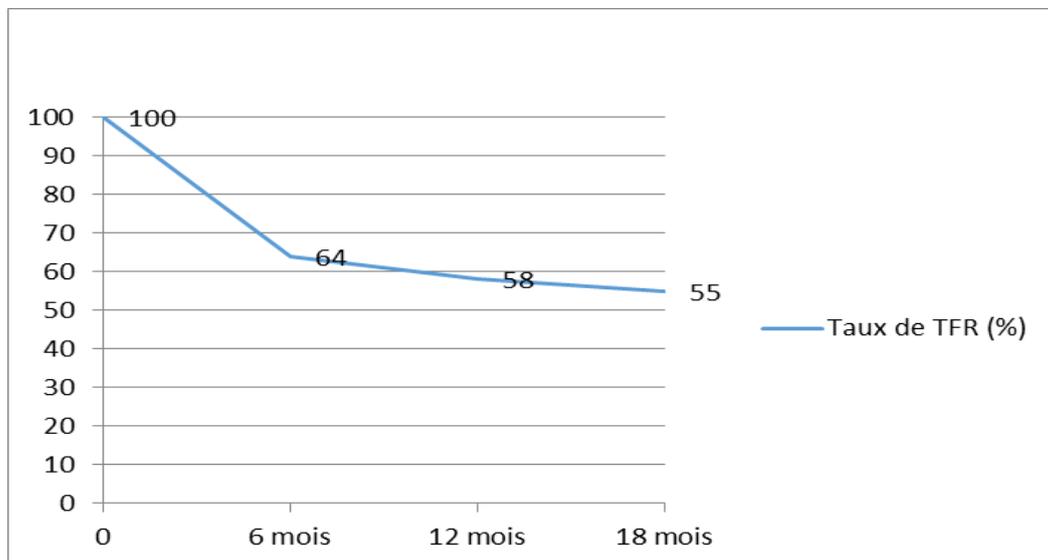


Figure 43 : incidence cumulée du taux de TFR

E. Rechute moléculaire

L'incidence cumulée des rechutes moléculaires évolue de façon ascendante depuis le début. 36% (12 malades) à 6 mois puis atteint un taux de 42% à 12 mois (14 malades) et enfin un taux de 45% à 18 mois (15 malades) (figure 44).

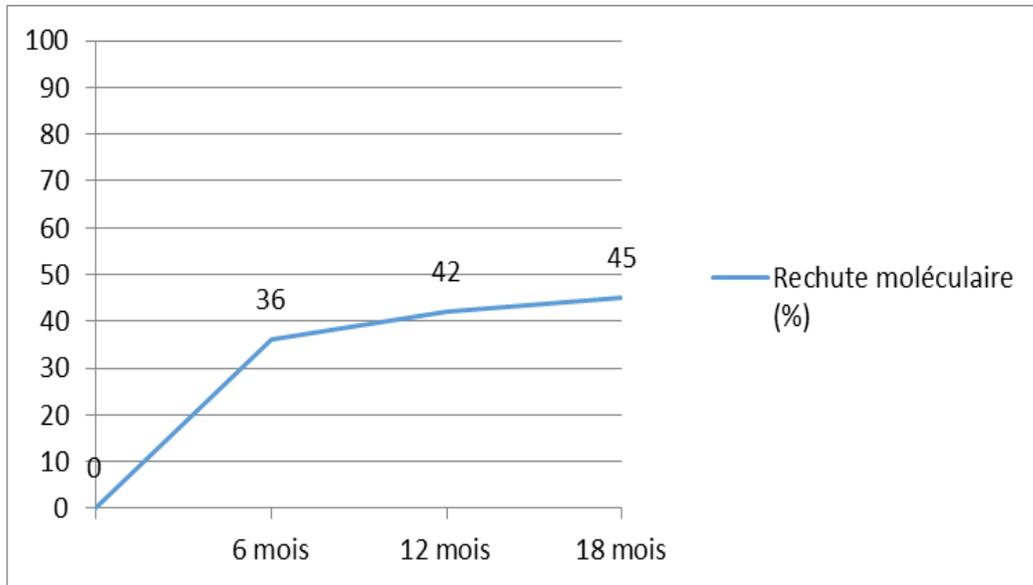


Figure 44 : incidence cumulée de rechute moléculaire

a. Répartition selon le délai de rechute moléculaire

Le délai moyen de rechute est de 5,13 mois avec un écart-type de 4,19 mois et le délai médian est de 3 [2-18] mois. On note que la plupart des rechutes surviennent dans les 6 premiers mois (12 malades soit 80% des cas), 2 malades ont rechuté entre le 7^{ème} et le 12^{ème} mois (à 8 mois et 10 mois), un malade a rechuté au 18^{ème} mois (figure 45).

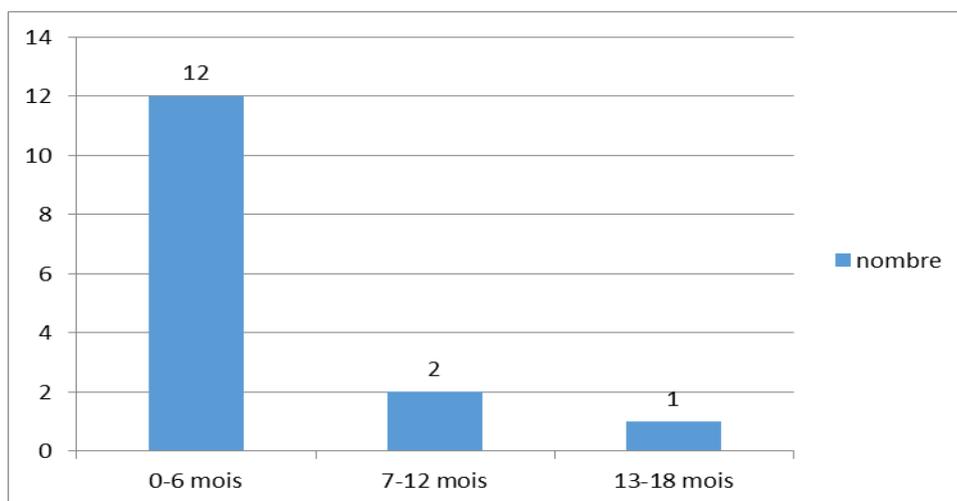


Figure 45 : Répartition selon le délai de survenue de la rechute moléculaire

b. Répartition selon le taux du transcrit à la rechute moléculaire

Le taux moyen du transcrit BCR-ABL à la rechute moléculaire est de 0,9 % avec des extrêmes allant de 0,21 à 3 %. 5 patients soit 33 % de la population en rechute ont présenté un taux de transcrit BCR-ABL supérieur à 1 % au moment de la rechute (perte de la réponse cytogénétique complète). Les autres patients au nombre de 10 soit 67% ont eu un taux inférieur ou égal à 1% (figure 46).

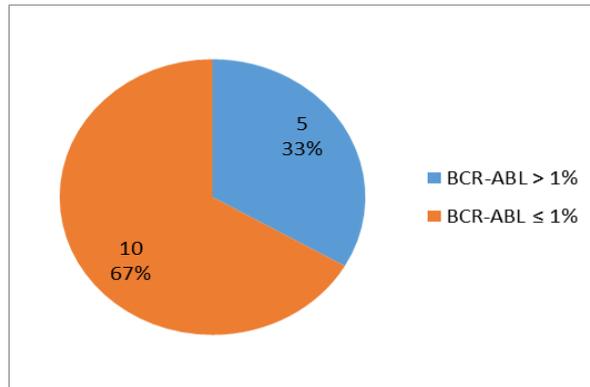


Figure 46 : Répartition selon le taux du transcrit BCR-ABL à la rechute moléculaire

c. Répartition des rechutes selon les scores pronostiques

Sur les 27 malades évaluables :

- Selon le score de Sokal, 7 malades soit 58% avaient un risque intermédiaire, 3 (25%) un risque faible et 2 (17%) un risque élevé.
- Selon le score EUTOS, 10 malades soit 83% avaient un risque faible, 2 (17%) un risque élevé.
- Selon le score ELTS, 8 malades soit 67% avaient un risque intermédiaire, 3 (25%) un risque faible et 1 malade (8%) un risque élevé (figure 47).

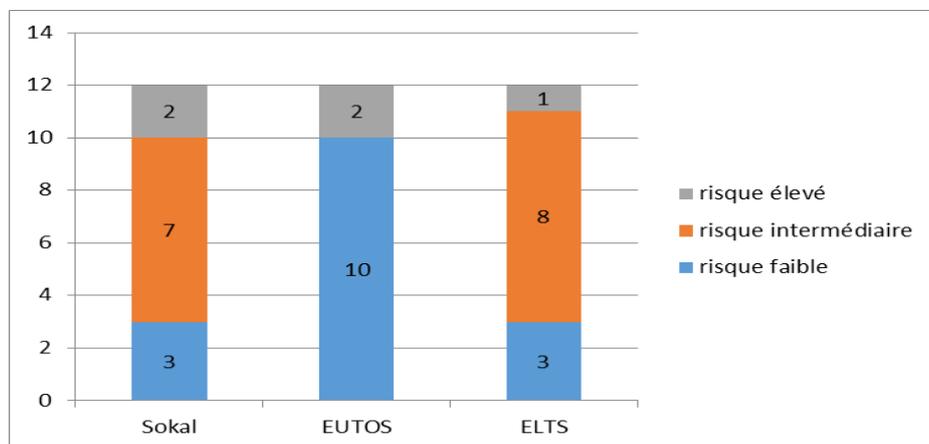


Figure 47: Répartition des rechutes moléculaires selon les scores pronostiques

F. Récupération de la réponse après la rechute moléculaire

Une évaluation moléculaire a été assurée chez tous les malades en perte de RMM. Le délai moyen de suivi moléculaire post-reprise de traitement est de 14,67 mois avec un écart-type de 8,73 mois, le délai médian est de 12 mois avec des extrêmes de 3 et 33 mois.

Les 15 patients qui ont repris leur traitement (imatinib) à la même dose avant l'arrêt (400 mg/j) sont tous restés sensibles à l'imatinib et ont regagné et maintenu au moins une RMM dans un délai moyen de 3,2 et un délai médian de 3 (3-6) mois.

A 3 mois, 6 malades soit 40% ont récupéré une RMM, 8 malades soit 53% une DMR (4 RM4, 4 RM4.5), tandis qu'un malade était toujours en perte de RMM.

A 6 mois, 11 malades soit 73 % des cas ont regagné une DMR (4 RM4, 5 RM4.5, 4 RM5) et 4 malades soit 27 % sont en RMM (figure 48).

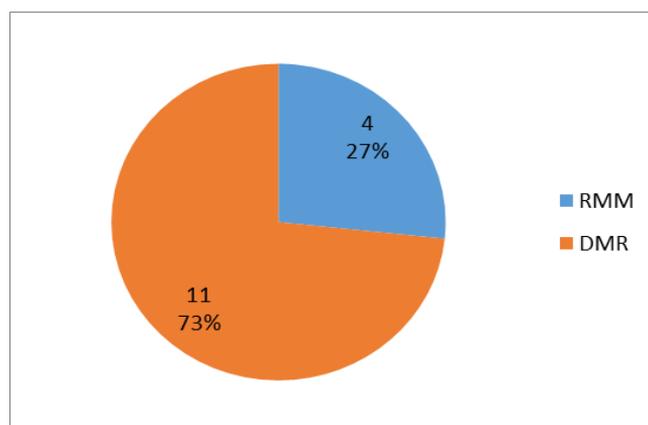


Figure 48 : Répartition selon la réponse moléculaire à 6 mois de la reprise du traitement post-rechute

G. Syndrome de sevrage à l'imatinib (IMWS)

7 patients soit 21 % des cas ont présenté un syndrome de sevrage à l'imatinib (IMWS, imatinib mesylate withdrawal syndrome) d'intensité modérée de grade 1 à 2 selon l'OMS et défini par l'apparition ou l'aggravation de douleurs musculo-squelettiques ou articulaires (figure 49). A noter que tous ces patients ont bénéficié d'un traitement par AINS et ont tous été sensibles.

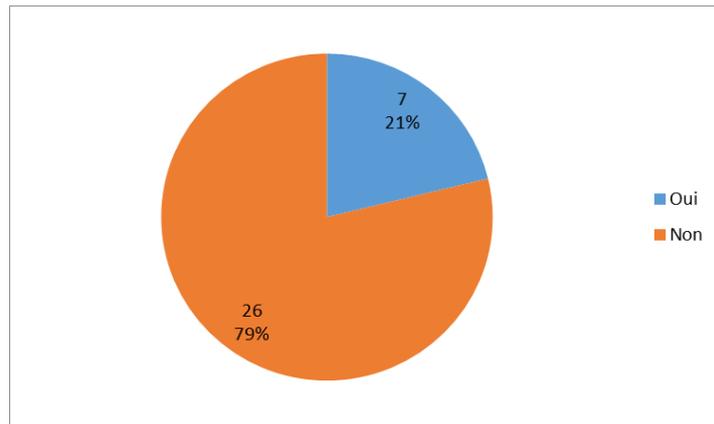


Figure 49: Répartition selon le syndrome de sevrage

H. Effets secondaires graves

Parmi les 15 patients qui ont rechuté sur le plan moléculaire, 5 soit 33 % de la cohorte ont perdu leur réponse cytogénétique complète (BCR-ABL>1%) mais aucun malade n'a perdu la réponse hématologique complète ou évolué vers une phase avancée de la maladie (accélération ou acutisation). A noter que ces 5 malades ont tous récupéré leur RMM et en conséquence leur RCyC après la reprise du traitement (figure 50).

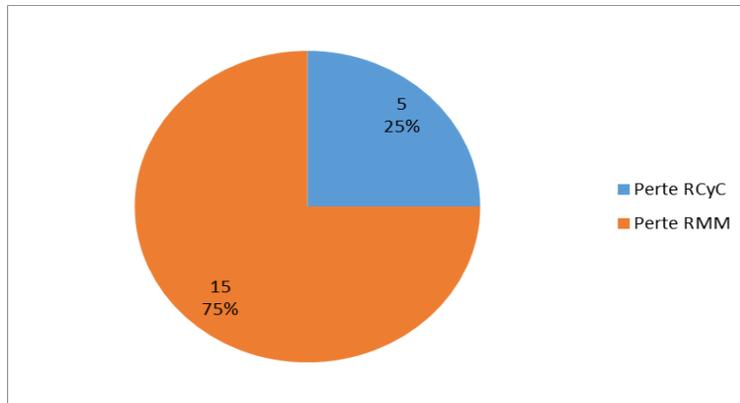


Figure 50: Répartition selon le type de réponse perdue lors de la rechute

I. Economie de la santé

Au juin 2021, 18 patients sont toujours en TFR après un délai médian de suivi de 22 mois soit un total de 396 mois sans traitement. Le gain net réalisé en DA pour la caisse de sécurité sociale et la société en général lié à l'arrêt de la prise du traitement chez ces malades est de 7.920.000,00 DA si on considère le prix unitaire moyen d'une boîte d'imatinib 400 mg à 20.000,00 DA suffisante pour un mois.

10. Évaluation de la TFR selon les différents facteurs pronostiques en analyse uni-variée

Nous avons analysé plusieurs paramètres cliniques et biologiques en tant que prédicteurs potentiels du risque de rechute, notamment l'âge, le sexe, les scores de Sokal, EUTOS et ELTS, la durée de traitement par imatinib, la durée de la DMR et la profondeur de la DMR avant l'arrêt et l'apparition ou non d'un IMWS. Les taux de TFR à 6, 12 et 18 mois selon les différentes variables qualitatives et quantitatives dichotomisées autour de la médiane sont présentés dans les tableaux suivants :

A. Impact de l'âge

a. A 6 mois :

En prenant en compte l'âge médian, parmi les 18 patients qui avaient un âge \geq à 45 ans, 11 patients (61%) ont obtenu une TFR et parmi ceux qui avaient un âge $<$ 45 ans, seulement 10 patients (67%) l'ont obtenu. La différence entre les deux groupes est statistiquement non significative ($p=0,74$) (tableau 26).

Tableau 26: Impact de l'âge sur la TFR à 6 mois

TFR à 6 mois/ Age	Age \geq 45 ans	Age $<$ 45 ans	OR [IC 95%]	p value
Oui	11 (61%)	10 (67%)		
Non	7 (39%)	5 (33%)	0,78 [0,18-3,29]	0,74
Total	18 (100%)	15 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

b. A 12 mois

10 patients (56%) dont l'âge est \geq 45 ans ont obtenu une TFR contre 9 patients (60%) dont l'âge est $<$ 45 ans. La différence est aussi non significative ($p=0,79$) (tableau 27).

Tableau 27 : Impact de l'âge sur la TFR à 12 mois

TFR à 12 mois/ Age	Age \geq 45 ans	Age $<$ 45 ans	OR [IC 95%]	p value
Oui	10 (56%)	9 (60%)		
Non	8 (44%)	6 (40%)	0,83 [0,20-3,34]	0,79
Total	18 (100%)	15 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

c. A 18 mois

10 patients (56%) qui avaient un âge \geq à 45 ans ont maintenu toujours leur TFR contre seulement 8 patients (53%) parmi ceux qui avaient un âge $<$ 45 ans. La différence entre les deux groupes est toujours non significative ($p=0,89$) (tableau 28).

Tableau 28 : Impact de l'âge sur la TFR à 18 mois

TFR à 18 mois/ Age	Age ≥ 45 ans	Age < 45 ans	OR [IC 95%]	p value
Oui	10 (56%)	8 (53%)		
Non	8 (44%)	7 (47%)	1,09 [0,27-4,33]	0,89
Total	18 (100%)	15 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

B. Impact du sexe

a. A 6 mois

Selon le sexe, 9 patients (64%) de sexe masculin ont obtenu une TFR à 6 mois contre 12 patientes (63%) de sexe féminin. La différence entre les deux groupes est statistiquement non significative ($p=0,94$) (tableau 29).

Tableau 29 : Impact du sexe sur la TFR à 6 mois

TFR à 6 mois/ Sexe	Masculin	Féminin	OR [IC 95%]	p value
Oui	9 (64%)	12 (63%)		
Non	5 (36%)	7 (37%)	1,05 [0,25-4,41]	0,94
Total	14 (100%)	19 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

b. A 12 mois

9 patients de sexe masculin (64%) ont gardé leur TFR contre 10 patientes (53%). La différence n'est pas également significative ($p=0,50$) (tableau 30).

Tableau 30 : Impact du sexe sur la TFR à 12 mois

TFR à 12 mois/ Sexe	Masculin	Féminin	OR [IC 95%]	p value
Oui	9 (64%)	10 (53%)		
Non	5 (36%)	9 (47%)	1,62 [0,39-6,67]	0,50
Total	14 (100%)	19 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

c. A 18 mois

Sur les 14 patients de sexe masculin, seulement 8 patients (57%) ont maintenu leur TFR contre toujours 10 patientes (53%). La différence n'est toujours pas significative ($p=0,79$) (tableau 31).

Tableau 31 : Impact du sexe sur la TFR à 18 mois

TFR à 18 mois/ Sexe	Masculin	Féminin	OR [IC 95%]	p value
Oui	8 (57%)	10 (53%)		
Non	6 (43%)	9 (47%)	1,2 [0,29-4,81]	0,79
Total	14 (100%)	19 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

C. Impact du score pronostique de Sokal (27 malades évaluables)

a. A 6 mois

Parmi les patients à faible risque de Sokal, 3 patients (50%) ont obtenu une TFR à 6 mois contre 12 (67%) dans le groupe de risque intermédiaire et 2 patients (67%) dans le groupe de risque élevé. La différence entre les trois groupes est statistiquement non significative ($p=0,75$) (tableau 32).

Tableau 32 : Impact du score de Sokal sur la TFR à 6 mois

TFR à 6 mois/ Sokal	Faible	Intermédiaire	élevé	OR [IC 95%]	p value
Oui	3 (50%)	12 (67%)	2 (67%)		
Non	3 (50%)	6 (33%)	1 (33%)	-	0,75
Total	6 (100%)	18 (100%)	3 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

b. A 12 mois

Les 3 patients (50%) à faible risque de Sokal ont maintenu leur TFR contre 11 patients (61%) dans le groupe de risque intermédiaire et 1 patient (33%) dans le groupe de risque élevé. La différence entre les groupes est aussi non significative ($p=0,63$) (tableau 33).

Tableau 33 : Impact du score de Sokal sur la TFR à 12 mois

TFR à 12 mois/ Sokal	Faible	Intermédiaire	élevé	OR [IC 95%]	p value
Oui	3 (50%)	11 (61%)	1 (33%)		
Non	3 (50%)	7 (39%)	2 (67%)	-	0,63
Total	6 (100%)	18 (100%)	3 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

c. A 18 mois

Le même constat, 3 patients (50%) à faible risque de Sokal ont gardé leur TFR contre 11 patients (61%) dans le groupe de risque intermédiaire et 1 patient (33%) dans le groupe de risque élevé. La différence entre les groupes est toujours non significative ($p=0,63$) (tableau 34).

Tableau 34 : Impact du score de Sokal sur la TFR à 18 mois

TFR à 12 mois/ Sokal	Faible	Intermédiaire	élevé	OR [IC 95%]	p value
Oui	3 (50%)	11 (61%)	1 (33%)		
Non	3 (50%)	7 (39%)	2 (67%)	-	0,63
Total	6 (100%)	18 (100%)	3 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

D. Impact du score pronostique EUTOS (27 malades évaluables)

a. A 6 mois

16 malades (64%) qui étaient dans le groupe de risque faible selon EUTOS ont obtenu une TFR contre 1 seul malade (50%) parmi le groupe de risque élevé. La différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative ($p=0,69$) (tableau 35).

Tableau 35 : Impact du score EUTOS sur la TFR à 6 mois

TFR à 6 mois/ EUTOS	Faible	Elevé	OR [IC 95%]	p value
Oui	16 (64%)	1 (50%)		
Non	9 (36%)	1 (50%)	1,77 [0,09-31,17]	0,69
Total	25 (100%)	2 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

b. A 12 mois

15 malades (60%) avec un score EUTOS faible ont maintenu leur TFR alors que le seul malade dans le groupe de risque élevé l'a perdu. La différence est non significative ($p=0,1$) (tableau 36).

Tableau 36 : Impact du score EUTOS sur la TFR à 12 mois

TFR à 12 mois/ EUTOS	Faible	Elevé	OR [IC 95%]	p value
Oui	15 (60%)	0 (00%)		
Non	10 (40%)	2 (100%)	1,2 [0,93-1,54]	0,1
Total	25(100%)	2 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

c. A 18 mois

Le même constat qu'à 12 mois. La différence entre les groupes est non significative ($p=0,1$) (tableau 37).

Tableau 37 : Impact du score EUTOS sur la TFR à 18 mois

TFR à 18 mois/ EUTOS	Faible	Elevé	OR [IC 95%]	p value
Oui	15 (60%)	0 (00%)		
Non	10 (40%)	2 (100%)	1,2 [0,93-1,54]	0,1
Total	25(100%)	2(100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

E. Impact du score pronostique ELTS (27 malades évaluables)

a. A 6 mois

7 malades (70%) ont obtenu une TFR parmi le groupe de risque faible selon ELTS contre 10 malades (62%) du groupe de risque intermédiaire et aucun malade du groupe de risque élevé. La différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,38$) (tableau 38).

Tableau 38 : Impact du score ELTS sur la TFR à 6 mois

TFR à 6 mois/ ELTS	Faible	Intermédiaire	élevé	OR [IC 95%]	p value
Oui	7 (70%)	10 (62%)	0 (00%)		
Non	3 (30%)	6 (38%)	1 (100%)	-	0,38
Total	10 (100%)	16 (100%)	1 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

b. A 12 mois

7 malades (70%) gardent toujours leur TFR à 12 mois parmi le groupe de risque faible selon ELTS, alors que restent en TFR seulement 8 malades (44%) parmi le groupe de risque intermédiaire. La différence est aussi non significative ($p=0,31$) (tableau 39).

Tableau 39 : Impact du score ELTS sur la TFR à 12 mois

TFR à 12 mois/ ELTS	Faible	Intermédiaire	élevé	OR [IC 95%]	p value
Oui	7 (70%)	8 (44%)	0 (00%)		
Non	3 (30%)	8 (56%)	1 (100%)	-	0,31
Total	10 (100%)	16 (100%)	1 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

c. A 18 mois

Le même constat qu'à 12 mois. La différence entre les 3 groupes n'est toujours pas significative ($p=0,31$) (tableau 40).

Tableau 40 : Impact du score ELTS sur la TFR à 18 mois

TFR à 18 mois/ ELTS	Faible	Intermédiaire	élevé	OR [IC 95%]	p value
Oui	7 (70%)	8 (50%)	0 (00%)		
Non	3 (30%)	8 (50%)	1 (100%)	-	0,31
Total	10 (100%)	16 (100%)	1 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

F. Impact de la durée de traitement par imatinib

a. A 6 mois

Selon la durée médiane de prise d'imatinib, 10 malades (59%) dont la durée de prise d'imatinib est supérieure ou égale à 8 ans ont obtenu une TFR contre 11 malades (69%) dont la durée de prise est inférieure à 8 ans. La différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative ($p=0,55$) (tableau 41).

Tableau 41 : Impact de la durée de traitement par imatinib sur la TFR à 6 mois

TFR à 6 mois/ Durée de prise d'imatinib	≥ 8 ans	< 8 ans	OR [IC 95%]	p value
Oui	10 (59%)	11 (69%)		
Non	07 (41%)	5 (31%)	0,64 [0,15-2,71]	0,55
Total	17 (100%)	16 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

b. A 12 mois

10 malades (59%) gardent toujours leur TFR dans le groupe durée imatinib ≥ 8 ans contre 9 malades (69%) dans le groupe durée imatinib < 8 ans. La différence n'est également pas significative ($p=0,88$) (tableau 42).

Tableau 42 : Impact de la durée de traitement par imatinib sur la TFR à 12 mois

TFR à 12 mois/ Durée de prise d'imatinib	≥ 8 ans	< 8 ans	OR [IC 95%]	p value
Oui	10 (59%)	9 (69%)		
Non	07 (41%)	7 (31%)	1,11 [0,27-4,42]	0,88
Total	17 (100%)	16 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

c. A 18 mois

Il reste seulement 9 malades (53%) qui gardent leur TFR dans le groupe durée imatinib ≥ 8 ans contre toujours 9 malades (69%) dans le 2^{ème} groupe. La différence n'est toujours pas significative ($p=0,84$) (tableau 43).

Tableau 43 : Impact de la durée de traitement par imatinib sur la TFR à 18 mois

TFR à 18 mois/ Durée de prise d'imatinib	≥ 8 ans	< 8 ans	OR [IC 95%]	p value
Oui	09 (53%)	9 (69%)		
Non	08 (47%)	7 (31%)	0,87 [0,22-3,45]	0,84
Total	17 (100%)	16 (100%)		

TFR : treatment free remission, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

G. Impact de la durée de la DMR

a. A 6 mois

Selon la durée médiane de la DMR, 13 patients (68%) dont la durée de la DMR est supérieure ou égale à 3 ans ont obtenu une TFR contre 8 patients (57%) dont la durée est inférieure à 3 ans. La différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative ($p=0,50$) (tableau 44).

Tableau 44 : Impact de la durée de la DMR sur la TFR à 6 mois

TFR à 6 mois/ Durée de la DMR	≥ 3 ans	< 3 ans	OR [IC 95%]	p value
Oui	13 (68%)	08 (57%)		
Non	06 (32%)	06 (43%)	1,62 [0,38-6,81]	0,50
Total	19 (100%)	14 (100%)		

TFR : treatment free remission, DMR : deep molecular response, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

b. A 12 mois

12 patients (63%) gardent toujours leur TFR dans le premier groupe ($DMR \geq 3$ ans) contre 7 patients (50%) dans le deuxième groupe ($DMR < 3$ ans). La différence est aussi non significative ($p=0,45$) (tableau 45).

Tableau 45 : Impact de la durée de la DMR sur la TFR à 12 mois

TFR à 12 mois/ Durée de la DMR	≥ 3 ans	< 3 ans	OR [IC 95%]	p value
Oui	12 (63%)	07 (50%)		
Non	07 (37%)	07 (50%)	1,71 [0,42-6,96]	0,45
Total	19 (100%)	14 (100%)		

TFR : treatment free remission, DMR : deep molecular response, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

c. A 18 mois

11 patients seulement (58%) gardent leur TFR dans le groupe $DMR \geq 3$ ans contre toujours 7 patients (50%) dans le groupe $DMR < 3$ ans. La différence est toujours non significative ($p=0,65$) (tableau 46).

Tableau 46 : Impact de la durée de la DMR sur la TFR à 18 mois

TFR à 18 mois/ Durée de la DMR	≥ 3 ans	< 3 ans	OR [IC 95%]	p value
Oui	11 (58%)	07 (50%)		
Non	08 (42%)	07 (50%)	1,37 [0,34-5,57]	0,65
Total	19 (100%)	14 (100%)		

TFR : treatment free remission, DMR : deep molecular response, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

H. Impact de la profondeur de la DMR avant l'arrêt

a. A 6 mois

Selon la profondeur de la DMR avant l'arrêt de l'imatinib, 15 patients (79%) qui avaient une DMR \geq 5 log ont obtenu leur TFR contre seulement 6 patients (43%) qui avaient une DMR $<$ 5 log. La différence est statistiquement significative ($p=0,03$) (tableau 47).

Tableau 47 : Impact de la profondeur de la DMR avant arrêt sur la TFR à 6 mois

TFR à 6 mois/ Profondeur de la DMR avant l'arrêt	DMR \geq 5 log	DMR $<$ 5 log	OR [IC 95%]	p value
Oui	15 (79%)	06 (43%)		
Non	04 (21%)	08 (57%)	5,00 [1,08-23,06]	0,03
Total	19 (100%)	14 (100%)		

TFR : treatment free remission, DMR : deep molecular response, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

b. A 12 mois

14 patients (74%) ont maintenu leur TFR dans le premier groupe (DMR \geq 5 log) contre 5 patients (36%) dans le deuxième groupe. La différence est ici également significative ($p=0,02$) (tableau 48).

Tableau 48 : Impact de la profondeur de la DMR avant arrêt sur la TFR à 12 mois

TFR à 12 mois/ Profondeur de la DMR avant l'arrêt	DMR \geq 5 log	DMR $<$ 5 log	OR [IC 95%]	p value
Oui	14 (74%)	05 (36%)		
Non	05 (26%)	09 (64%)	5,04 [1,12-22,49]	0,02
Total	19 (100%)	14 (100%)		

TFR : treatment free remission, DMR : deep molecular response, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

c. A 18 mois

Seulement 13 patients (68%) ont gardé leur TFR dans le groupe DMR \geq 5 log versus 5 malades (36%) dans le groupe DMR $<$ 5 log. La différence est à la limite de la significativité ($p=0,06$) (tableau 49).

Tableau 49 : Impact de la profondeur de la DMR avant arrêt sur la TFR à 18 mois

TFR à 18 mois/ Profondeur de la DMR avant l'arrêt	DMR \geq 5 log	DMR $<$ 5 log	OR [IC 95%]	p value
Oui	13 (68%)	05 (36%)		
Non	06 (32%)	09 (64%)	3,90 [0,90-16,78]	0,06
Total	19 (100%)	14 (100%)		

TFR : treatment free remission, DMR : deep molecular response, OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance

I. Impact du syndrome de sevrage (IMWS)

a. A 6 mois

Selon la présence ou non d'un syndrome de sevrage (IMWS), 6 patients (86%) qui avaient un IMWS ont obtenu leur TFR contre seulement 15 patients (64%) qui n'avaient présenté un IMWS. La différence est statistiquement non significative ($p=0,17$) (tableau 50).

Tableau 50: Impact du syndrome de sevrage sur la TFR à 6 mois

TFR à 6 mois/ IMWS	Oui	Non	OR [IC 95%]	p value
Oui	06 (86%)	15 (64%)		
Non	01 (14%)	11 (36%)	4,4 [0,46-41,97]	0,17
Total	07 (100%)	26 (100%)		

TFR : treatment free remission, IMWS : imatinib withdrawal syndrome, OR : Odds Ratio,
IC : intervalle de confiance

b. A 12 mois

4 patients (57%) ont maintenu leur TFR dans le premier groupe (présence d'un IMWS) contre toujours 15 patients (58%) dans le deuxième groupe. La différence est également non significative ($p=0,97$) (tableau 51).

Tableau 51 : Impact du syndrome de sevrage sur la TFR à 12 mois

TFR à 12 mois/ IMWS	Oui	Non	OR [IC 95%]	p value
Oui	04 (57%)	15 (58%)		
Non	03 (43%)	11 (42%)	5,04 [1,12-22,49]	0,97
Total	07 (100%)	26 (100%)		

TFR : treatment free remission, IMWS : imatinib withdrawal syndrome, OR : Odds Ratio,
IC : intervalle de confiance

c. A 18 mois

Toujours 4 patients (57%) ont gardé leur TFR dans le premier groupe versus 14 malades (54%) dans le deuxième groupe. La différence est toujours non significative ($p=0,87$) (tableau 52).

Tableau 52 : Impact du syndrome de sevrage sur la TFR à 18 mois

TFR à 18 mois/ IMWS	Oui	Non	OR [IC 95%]	p value
Oui	04 (57%)	14 (54%)		
Non	03 (43%)	12 (46%)	1,14 [0,21-6,15]	0,87
Total	07 (100%)	26 (100%)		

TFR : treatment free remission, IMWS : imatinib withdrawal syndrome, OR : Odds Ratio,
IC : intervalle de confiance

11. Evaluation de la TFR selon les différents facteurs pronostiques en analyse multi-variée

Une analyse multi variée est réalisée pour chaque facteur pronostique à l'aide de la régression logistique binaire, en introduisant les variables statistiquement significatives à la valeur $\leq 0,1$ en analyse uni variée.

A. A 6 mois

21 patients soit 64% de la cohorte ont obtenu une TFR. On constate qu'en analyse multi variée, la profondeur de la DMR avant l'arrêt garde son influence sur le taux de TFR ($p=0,039$) (tableau 53).

Tableau 53 : Impact des différents facteurs sur la TFR à 6 mois

Facteurs	Analyse uni-variée		Analyse multi-variée	
	OR [IC95%]	<i>p value</i>	OR [IC 95%]	<i>p value</i>
Age	0,78 [0,18-3,29]	0,74	-	-
Sexe	1,05 [0,25-4,41]	0,94	-	-
Score de Sokal	-	0,75	-	-
Score EUTOS	4 [0,32-49,59]	0,69	-	-
Score ELTS	-	0,69	-	-
Durée de traitement par imatinib	0,64 [0,15-2,71]	0,55	-	-
Durée de la DMR	1,62 [0,38-6,81]	0,50	-	-
Profondeur de la DMR avant l'arrêt	5,00 [1,08-23,06]	0,033	0,01 [0,001-0,40]	0,039
IMWS	4,4 [0,46-41,97]	0,17	-	-

EUTOS : european treatment and outcome study, ELTS : eutos long term survival, DMR : deep molecular response, IMWS : imatinib mesylate withdrawal syndrome, OR : Odds ratio, IC : intervalle de confiance, p value : valeur p

B. A 12 mois

19 patients soit 58 % ont maintenu leur TFR. On constate aussi que la profondeur de la DMR avant l'arrêt impacte toujours le taux de TFR en analyse multi-variée ($p=0,03$) (tableau 54).

Tableau 54 : Impact des différents facteurs sur la TFR à 12 mois

Paramètres	Analyse uni-variée		Analyse multi-variée	
	OR [IC95%]	<i>p value</i>	OR [IC 95%]	<i>p value</i>
Age	0,83 [0,20-3,34]	0,79	-	-
Sexe	1,62 [0,39-6,67]	0,50	-	-
Score de Sokal	-	0,63	-	-
Score EUTOS	1,2 [0,93-1,54]	0,1	00 [00-1,14]	0,99
Score ELTS	-	0,31	-	-
Durée de traitement par imatinib	1,11 [0,27-4,42]	0,88	-	-
Durée de la DMR	1,71 [0,42-6,96]	0,45	-	-
Profondeur de la DMR avant l'arrêt	5,04 [1,12-22,49]	0,02	0,01 [0,001-0,40]	0,03
IMWS	5,04 [1,12-22,49]	0,97	-	-

EUTOS : european treatment and outcome study, ELTS : eutos long term survival, DMR : deep molecular response, IMWS : imatinib mesylate withdrawal syndrome, OR : Odds ratio, IC : intervalle de confiance, p value : valeur p

C. A 18 mois

18 patients soit 55% gardent toujours leur TFR. En analyse multi-variée, seule la profondeur de la DMR avant l'arrêt impacte toujours le taux de TFR ($p=0,03$) (tableau 55).

Tableau 55 : Impact des différents facteurs sur la TFR à 18 mois

Paramètres	Analyse uni-variée		Analyse multi-variée	
	OR [IC95%]	<i>p value</i>	OR [IC 95%]	<i>p value</i>
Age	1,09 [0,27-4,33]	0,89	-	-
Sexe	1,2 [0,29-4,81]	0,79	-	-
Score de Sokal	-	0,63	-	-
Score EUTOS	1,2 [0,93-1,54]	0,1	00	0,99
Score ELTS	-	0,31	-	-
Durée de traitement par imatinib	0,87 [0,22-3,45]	0,84	-	-
Durée de la DMR	1,37 [0,34-5,57]	0,65	-	-
Profondeur de la DMR	3,90 [0,90-16,78]	0,06	0,02 [0,01-0,82]	0,03
IMWS	1,14 [0,21-6,15]	0,87	-	-

EUTOS : european treatment and outcome study, ELTS : eutos long term survival, DMR : deep molecular response, IMWS : imatinib mesylate withdrawal syndrome, OR : Odds ratio, IC : intervalle de confiance, p value : valeur p

- D'après les analyses uni-variées et multi-variées réalisées en vue d'identifier des facteurs prédictifs associés à la TFR comme critère de jugement principal et essayer de trouver une corrélation possible entre ces facteurs et la rechute à tout moment, il ressort que seule la profondeur de la DMR avant l'arrêt de traitement possède un impact statistiquement significatif ($p=0,03$).

12. Devenir des patients

A la date de point en juin 2021 et après un suivi médian de 22 mois avec des extrêmes allant de 19 à 39 mois, 33 patients soit 100% sont toujours vivants (figure 51):

- 18 patients (55%) sont toujours vivants en rémission sans traitement et sous suivi moléculaire dans leurs hôpitaux respectifs.
- 15 patients (45 %) ont rechuté après un délai médian de 3 (2-18) mois et sont également vivants sous traitement. En effet, ces patients ont regagné leur réponse moléculaire après la reprise de traitement dans un délai médian de 3 (3-6) mois. 11 malades (73 %) ont récupéré une DMR et 4 malades (27 %) une RMM.

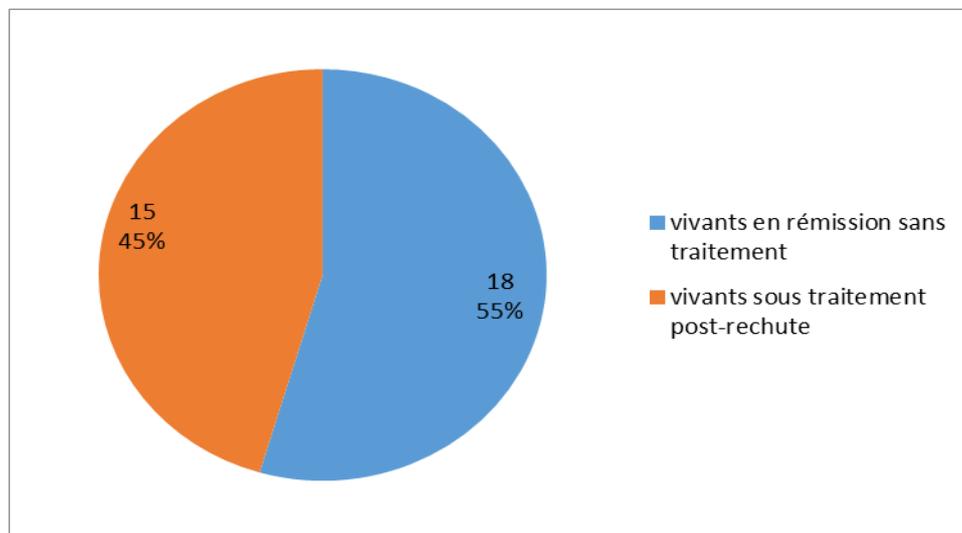


Figure 51 : Répartition des patients selon leur devenir

13. Courbes de survie

Après une médiane de suivi de 22 (19-39) mois, 15 évènements ont été observés (rechute moléculaire).

A. Survie globale (SG)

Nous n'avons noté aucun évènement (décès), de ce fait aucun tracé ne sera dessiné, la probabilité de SG à 39 mois est estimée à 100%.

B. Survie sans progression (SSP)

Nous n'avons noté aucun évènement (progression vers une phase avancée de la maladie), par conséquent aucun tracé ne sera dessiné ; la probabilité de SSP à 39 mois est estimée à 100%.

C. Survie sans rechute moléculaire (SSRM)

Nous avons observé 15 évènements (figure 52) :

- La probabilité de SSRM à 39 mois est estimée à 54,5% (IC95% : 28,1-63,6).
- La SSRM moyenne est de 21,13 mois (IC95% : 16,25-27,62).
- La SSRM médiane n'a pas été atteinte.

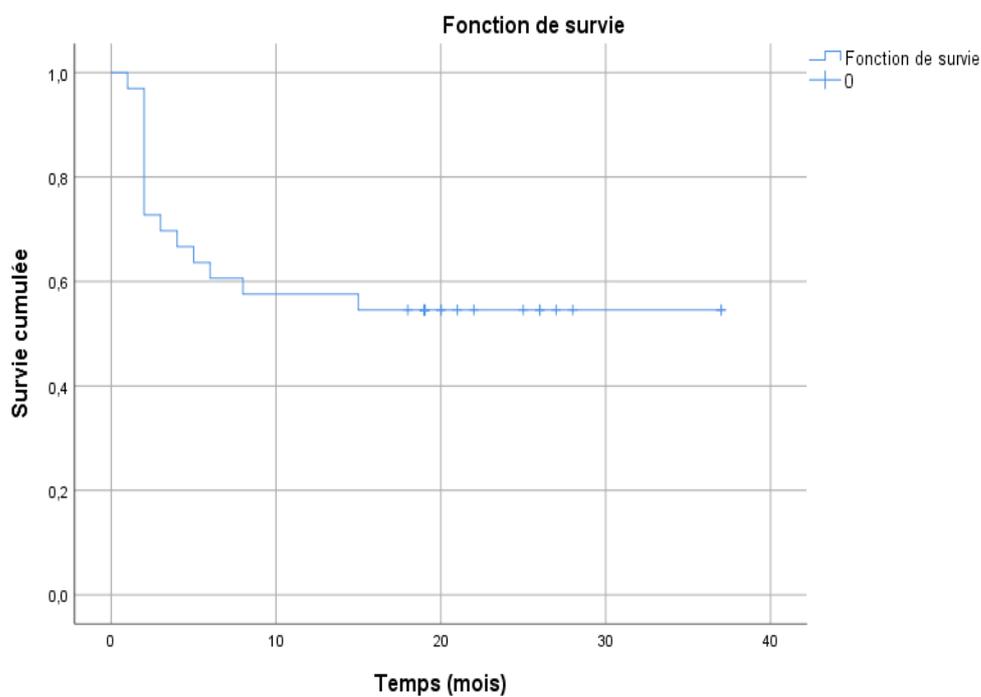


Figure 52 : Survie sans rechute moléculaire à 39 mois

a. Survie sans rechute moléculaire selon l'âge

L'analyse de la survie sans rechute moléculaire selon l'âge (≥ 45 ans vs < 45 ans) ne montre pas une différence statistiquement significative ($p = 0,97$) (figure 53).

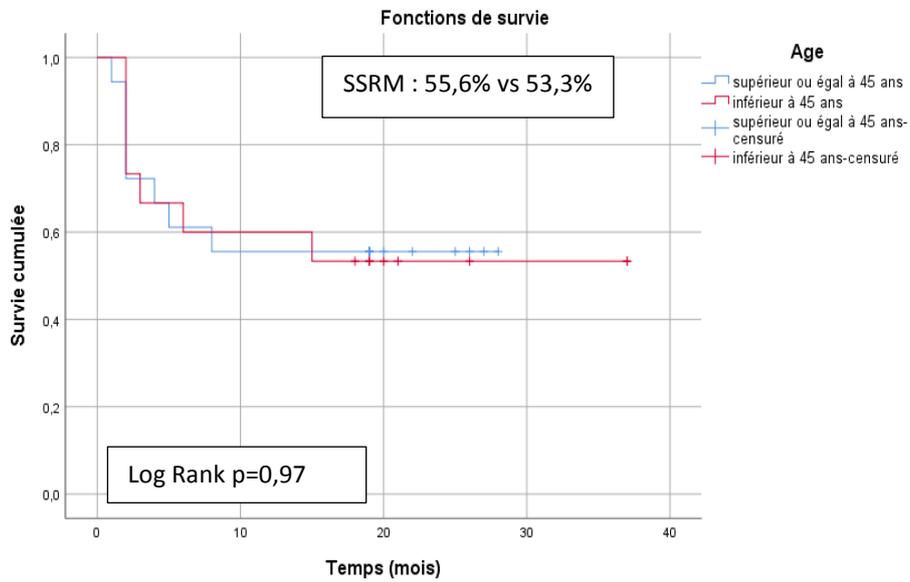


Figure 53 : Survie sans rechute moléculaire selon l'âge

b. Survie sans rechute moléculaire selon le sexe

L'analyse de la survie sans rechute moléculaire selon le sexe (masculin vs féminin) ne montre pas une différence statistiquement significative ($p = 0,87$) (figure 54).

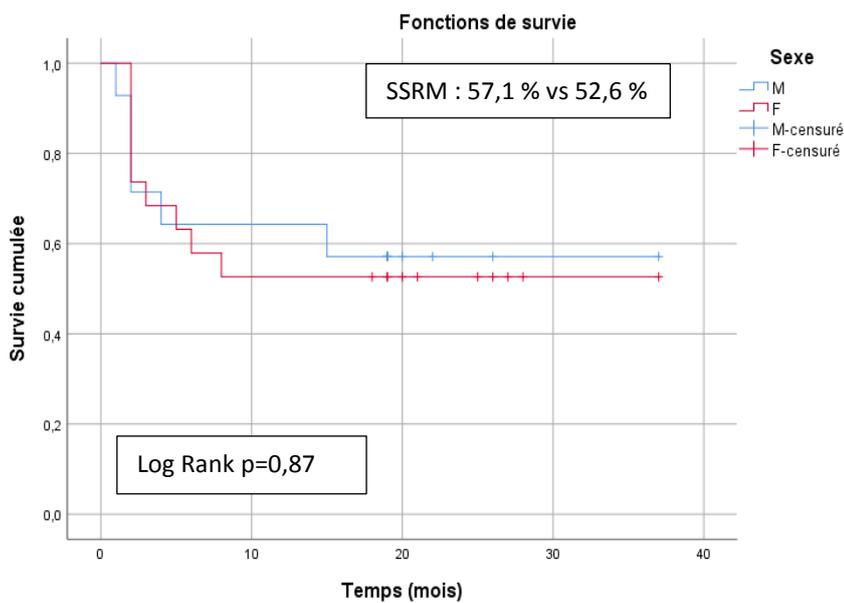


Figure 54 : Survie sans rechute moléculaire selon le sexe

c. Survie sans rechute moléculaire selon le score de Sokal

Sur les 27 malades évaluables, l'analyse de la survie sans rechute moléculaire selon le score de Sokal (faible vs intermédiaire vs élevé) ne montre pas une différence statistiquement significative ($p = 0,71$) (figure 55).

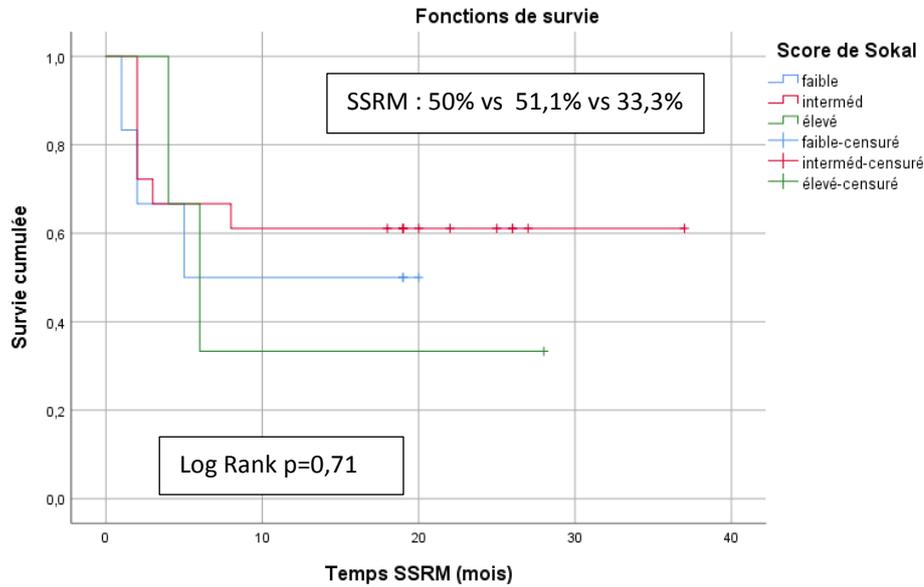


Figure 55: Survie sans rechute moléculaire selon le score de Sokal

d. Survie sans rechute moléculaire selon le score EUTOS

Sur les 27 malades évaluables, l'analyse de la survie sans rechute moléculaire selon le score EUTOS (faible vs élevé) ne montre pas une différence statistiquement significative ($p = 0,14$) (figure 56).

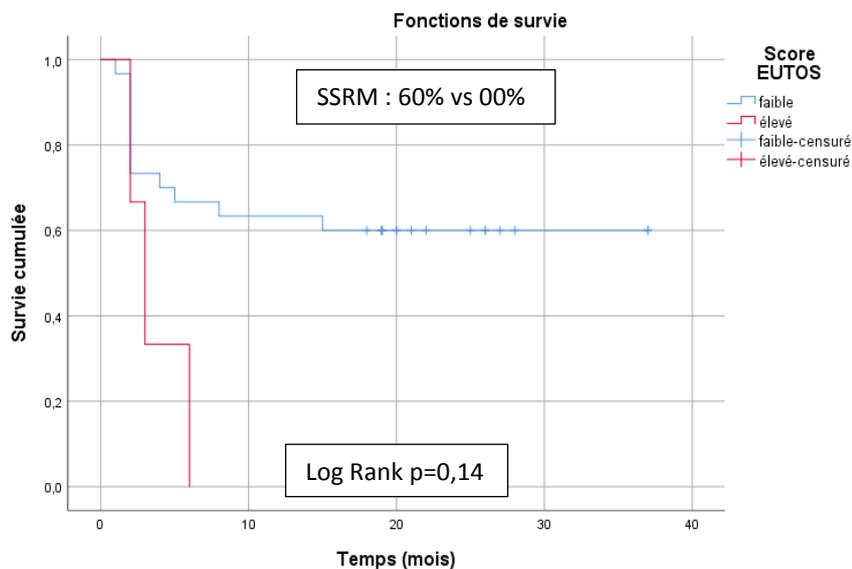


Figure 56 : Survie sans rechute moléculaire selon le score EUTOS

e. Survie sans rechute moléculaire selon le score ELTS

Sur 27 malades évaluables, l'analyse de la survie sans rechute moléculaire (SSRM) selon le score ELTS (faible vs intermédiaire vs élevé) ne montre pas une différence statistiquement significative ($p = 0,21$) (figure 57).

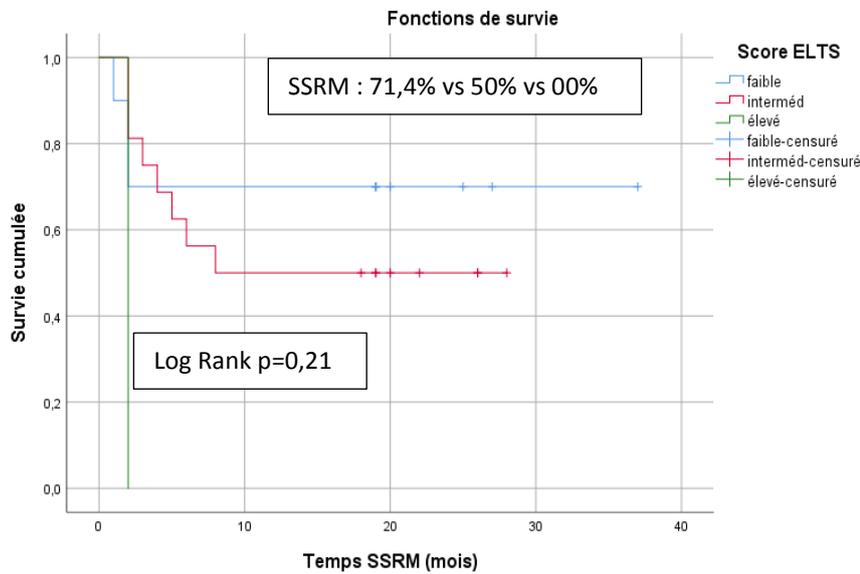


Figure 57 : Survie sans rechute moléculaire selon le score ELTS

f. Survie sans rechute moléculaire selon la durée de traitement par imatinib

L'analyse de la survie sans rechute moléculaire selon la durée de traitement par imatinib (≥ 8 ans vs < 8 ans) ne montre pas une différence statistiquement significative ($p = 0,76$) (figure 58).

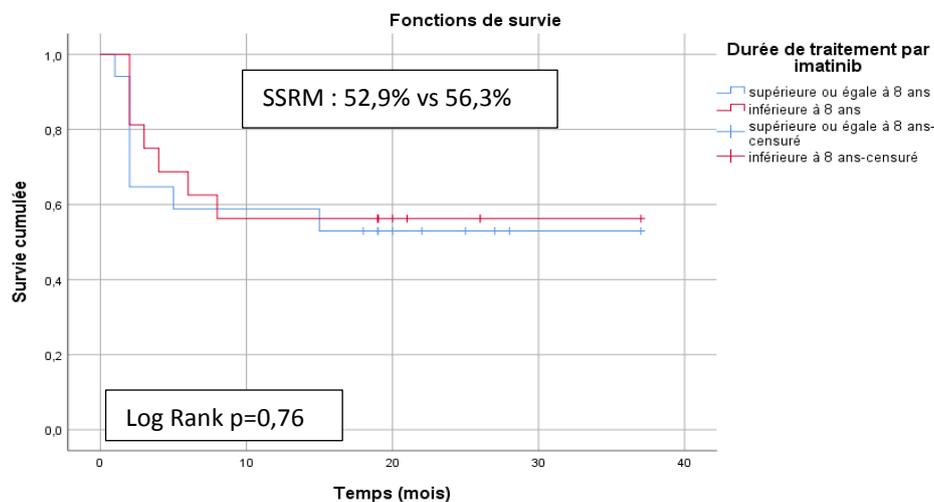


Figure 58 : Survie sans rechute moléculaire selon la durée de traitement par imatinib

g. Survie sans rechute moléculaire selon la durée de la DMR

L'analyse de la survie sans rechute moléculaire selon la durée de la DMR (≥ 3 ans vs < 3 ans) ne montre pas une différence statistiquement significative ($p = 0,51$) (figure 59).

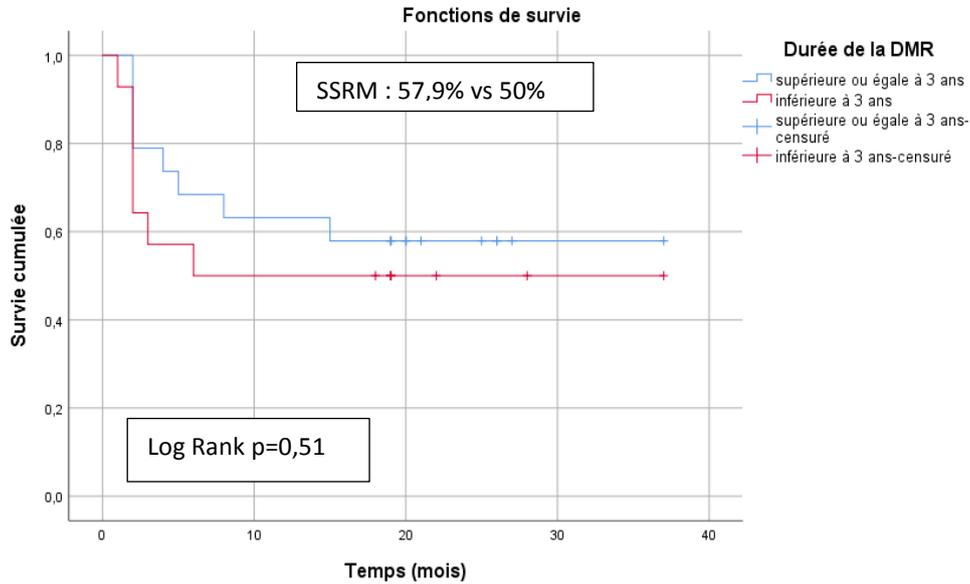


Figure 59 : Survie sans rechute moléculaire selon la durée de la DMR

h. Survie sans rechute moléculaire selon la profondeur de la DMR

L'analyse de la survie sans rechute moléculaire selon la profondeur de la DMR avant l'arrêt (≥ 5 log vs < 5 log) montre une différence statistiquement significative ($p = 0,03$) (figure 60).

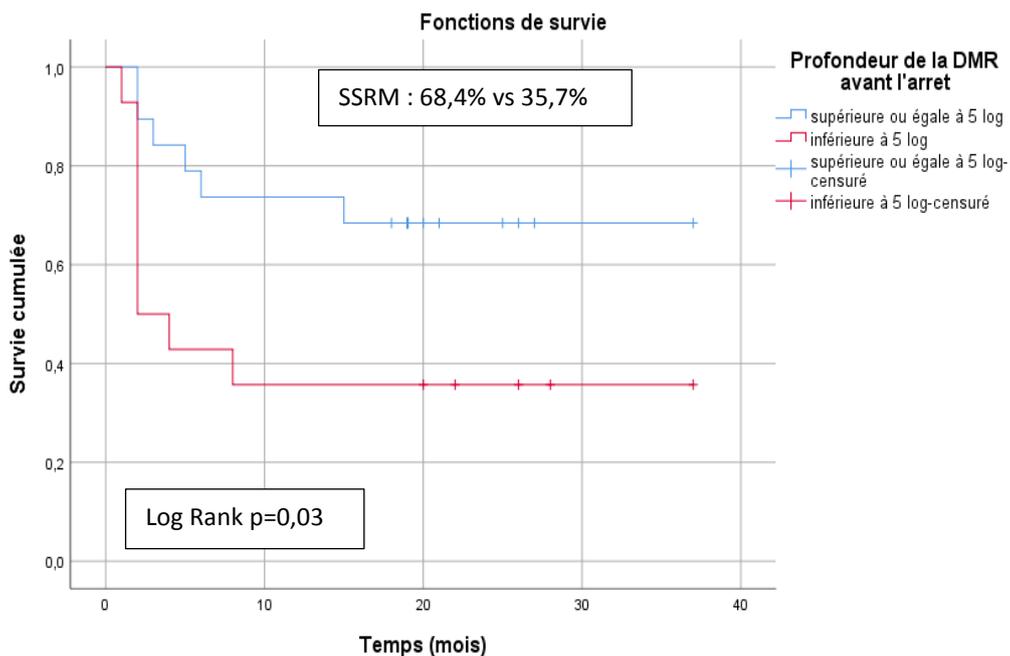


Figure 60 : Survie sans rechute moléculaire selon la profondeur de la DMR avant l'arrêt

i. Survie sans rechute moléculaire selon le syndrome de sevrage

L'analyse de la survie sans rechute moléculaire selon la manifestation ou non d'un syndrome de sevrage (IMWS) montre une différence statistiquement non significative ($p = 0,74$) (figure 64).

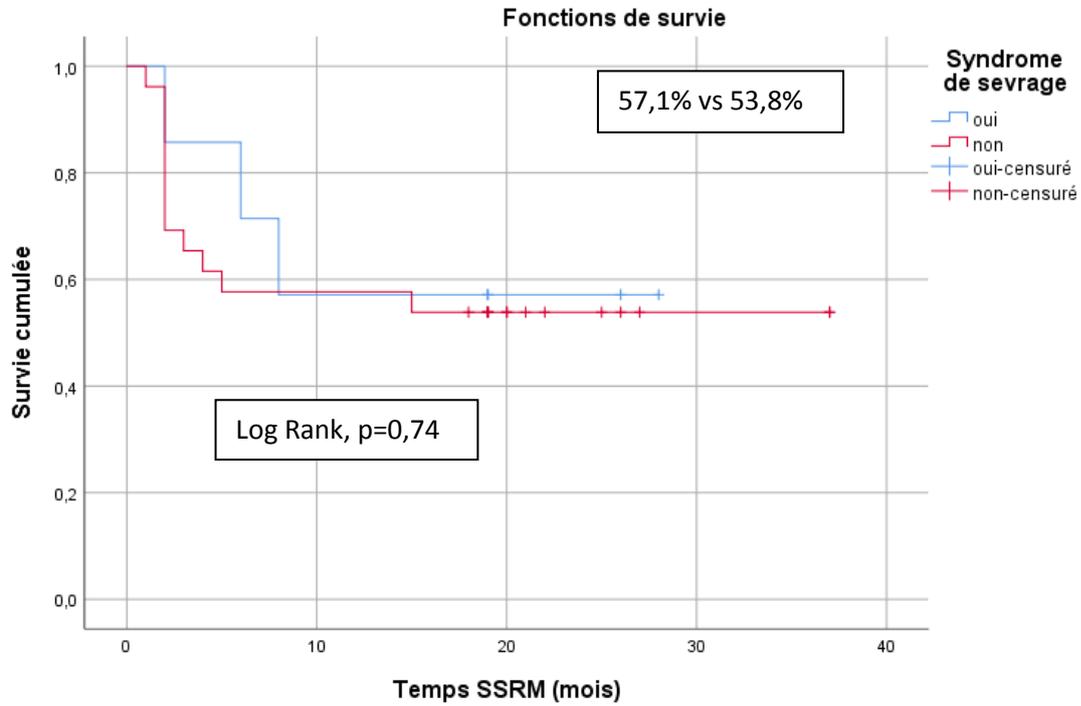


Figure 61: Survie sans rechute moléculaire selon la survenue ou non d'un syndrome de sevrage

IV. DISCUSSION

Depuis quelques années, la TFR est devenue un nouvel objectif dans la prise charge de la LMC, et les recommandations traditionnelles pour poursuivre le traitement à vie chez tous les patients ont été récemment modifiées [14, 217].

Dans cette perspective, nous avons mené un travail de recherche prospectif multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'innocuité de la tentative d'arrêt de traitement chez 33 patients adultes atteints de LMC-PC sous imatinib depuis au moins 3 ans et en DMR depuis au moins 2 ans. Les résultats de l'étude ont suscité des commentaires tout en les comparant avec ceux de la littérature.

Nous allons comparer les résultats de notre série à la littérature et aux principales études concernant l'arrêt de l'imatinib, notamment à l'étude pionnière française STIM1 [9], aux deux autres études françaises STIM2 [194] et A-STIM [193], à l'étude australienne TWISTER [192], à l'étude coréenne KID [195], à l'étude hollandaise et belge HOVON [197], à l'étude italienne ISAV [198], à l'étude japonaise JALSG [199] et enfin à la grande étude européenne EURO-SKI [220].

NB : toutes les comparaisons sont à interpréter avec prudence, étant donné le faible nombre de patients étudiés dans notre cohorte.

1. Comparaison des caractéristiques épidémiologiques

A. Age

L'âge médian de nos patients est de 45 ans, plus jeune que dans la littérature où il est de 65 ans [31]. Dans les études qui ont tenté l'arrêt de l'imatinib, il est de 49 ans, proche de notre série dans l'étude ISAV. Les autres séries ont retrouvé un âge médian aux alentours de 55 ans (tableau 56).

B. Sexe

Les données obtenues concernant le sexe de nos patients (prédominance féminine avec un sexe ratio à 0,73) sont discordantes avec les données de la littérature (prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,3 à 1,8) [35].

Dans les études d'arrêt de traitement, on note une prédominance masculine dans certaines séries (ISAV, JALSG, EURO-SKI) et une prédominance féminine dans d'autres (STIM1,

TWISTER, KID). Dans l'étude HOVON et l'étude STIM2, il y a une distribution égale entre les deux sexes. Le sexe ratio dans l'étude KID est similaire à notre résultat (0,73).

Cette prédominance féminine peut être expliquée par la petite taille de l'échantillon et les critères de sélection des patients notamment l'exigence d'une réponse moléculaire profonde et durable (tableau 56).

Tableau 56: Comparaison de l'âge et du sexe entre les différentes séries

Etudes	Patients (N)	Age médian (extrêmes)	Sexe ratio
STIM1	69	62 (29-80)	0,6
STIM2	124	61	1
A-STIM	80	55 (27-78)	1,1
TWISTER	40	58	0,9
KID	90	56,2 (26-82)	0,73
HOVON	15	-	1
ISAV	112	49 (11-76)	1,45
JALSG	68	55 (23-84)	1,6
EURO-SKI	758	52 (50-68)	1,09
Notre série	33	45 (24-64)	0,73

C. Profession

21 patients soit 63,6 % des cas exercent diverses activités professionnelles avec une répartition ubiquitaire. L'exposition à un toxique qui pourrait être un facteur favorisant n'as pas été retrouvée.

2. Comparaison des caractéristiques cliniques

- Tous nos patients (100% des cas) étaient en phase chronique (critère de sélection dans l'étude) avec un bon PS (0-1) concordant avec les données de la littérature. Dans l'étude ISAV, un PS (0-1) a été retrouvé dans 95,4% des cas.
- Le diagnostic a été fortuit chez 15 patients (45,5 %), ce qui se rapproche des données de la littérature où la découverte est fortuite dans 40 % des cas [77]. Abdennebi et al dans son étude sur les résultats du traitement de la LMC par imatib au CPMC a rapporté un taux de 35% [221].

- Sur le plan clinique, la splénomégalie a été retrouvée dans 91% des cas alors que dans la littérature, elle est retrouvée dans 50-60% des cas [2]. Ceci pourrait être lié au diagnostic tardif du fait que nos patients ne consultent que si la symptomatologie devient gênante. Abdennebi et al de l'équipe du CPMC a retrouvé une splénomégalie dans 70% des cas [221]. O'Brien et al ont trouvé une splénomégalie dans 23% des cas dans l'étude IRIS [119] (tableau 57).

Tableau 57: Comparaison des caractéristiques cliniques entre les différentes séries

Etudes	Patients (N)	PS (0-1) (%)	Découverte fortuite (%)	Splénomégalie (%)
ISAV	112	95,4	-	-
IRIS	553	98	-	23
CPMC	222	-	35	70
Notre étude	33	100	45,5	91

PS : *performans status*

3. Comparaison des caractéristiques biologiques

- Concernant les données hématimétriques, nos résultats se rapprochent de ceux de la série du CPMC [221]. L'étude IRIS [119] a retrouvé un taux médian de globules blancs beaucoup plus bas (17.9 G/L) (tableau 58).

Tableau 58: Comparaison des caractéristiques hématimétriques entre les différentes séries

Etudes	Taux médian de globules blancs (G/L)	Taux médian d'hémoglobine (g/dl)	Taux médian de plaquettes (G/L)	Taux médian de blastes sanguins (%)	Taux médian de basophiles (%)
IRIS, N=553	17,9	13	336	0	3
CPMC, N=222	155	11	441	2	2
Notre étude, N=33	127	10,8	299	1	2

G/L : giga/litre, g/dl : grammes par décilitre

- Pour ce qui est des examens à visée diagnostique : caryotype, FISH et RT-PCR, ils n'ont pu être réalisés que chez 30, 12 et 10% des cas respectivement. En effet, ces examens ne sont pas disponibles dans tous les services où ont été pris en charge les patients. Ces examens sont réalisés à l'intérieur du pays (CAC Blida, CPMC Alger) ou à l'étranger. Ainsi, du fait de leurs coûts élevés, certains patients ne peuvent pas les faire.
- En ce qui concerne les ACA, elles n'ont pas été constatées, du moins chez les malades chez qui le caryotype et la FISH ont été réalisés. Elles étaient fréquentes dans la série du CPMC [221] et de l'étude IRIS [119] (15,7 % et 12.1% respectivement). Cette différence peut s'expliquer par le nombre réduit de patients ayant bénéficié d'un caryotype dans notre série (10 patients), et peut expliquer aussi le fait que tous nos patients ont pu obtenir une réponse optimale.
- Le transcrit majeur MBCR-ABL (b2a2 ou b3a2) a été retrouvé chez 100% de nos 10 malades qui ont pu faire une RT-PCR qualitative. Ce résultat rejoint les données de la littérature où il est retrouvé dans 98% de la série du CPMC [221] et dans 94% de la série KID.

4. Comparaison selon la classification pronostique

Concernant la répartition de nos patients selon les scores pronostiques, on trouve que nos données diffèrent de celles des autres études, et que ces dernières diffèrent également entre elles. Cependant, pour ce qui du score EUTOS de notre série, on note un résultat presque similaire avec l'étude EURO-SKI (tableau 59). La prédominance du groupe intermédiaire dans notre échantillon peut être expliquée par sa taille réduite d'une part et le retard diagnostique avec le développement d'une splénomégalie d'autre part.

Tableau 59: Comparaison des données des scores pronostiques entre les différentes séries

Etude	Score de Sokal (%) faible/intermédiaire /élevé/non précisé	Score EUTOS % faible/élevé/ non précisé	Score ELTS (%) faible/intermédiaire/ élevé/non précisé
STIM1, N=69	49/39/10/2	-	-
TWISTER, N=40	42/42/16	-	-
KID, N=90	32/26/17/26	-	-
ISAV, N=112	36/26/7/31	-	-
JALSG, N=68	75/09/16	87/13	-
EURO-SKI, N=758	34/26/17/23	71/7/22	54/17/5/23
Notre étude, N=33	55/18/9/18	76/6/18	30/49/3/18

EUTOS : european treatment and outcome study, ELTS : Eutos long terme survival

5. Comparaison des résultats thérapeutiques

A. Traitement par hydroxycarbamide (Hydrea®)

Tous nos malades (100%) ont reçu un traitement cyto-réducteur par hydroxycarbamide du fait de la présence d'une hyperleucocytose importante initiale chez tous les patients (minimum=54,4 G/L). Ce traitement a été administré également dans d'autres études (tableau 60).

B. Traitement par imatinib

Le traitement par imatinib à la dose de 400 mg/j a été prescrit chez tous nos malades après la confirmation du diagnostic ou la réduction de la leucocytose par l'hydroxyurée. Il a été administré après un délai médian de 1 [0 - 7] mois, délai proche des données de la littérature. Ce délai est de 1,8 mois dans la série du CPMC [221]. Par ailleurs, aucun de nos 33 patients et surtout les anciens parmi eux, n'a été traité par l'interféron α , alors que dans les séries internationales, en plus de l'hydroxyurée, une proportion de patients a reçu aussi de l'interféron α comme pré-traitement (tableau 60).

Tableau 60: Comparaison du pré-traitement par hydréea et interféron α entre les séries

Etude	Patients (N)	Pré-traitement par Hydréea®)	Pré-traitement par Interféron α
STIM1	69	-	34 (45%)
TWISTER	40	-	21 (52%)
KID	90	-	08 (09%)
HOVON	15	-	00 (00%)
ISAV	112	54 (50%)	36 (33%)
JALSG	68	-	13 (19%)
EURO-SKI	758	273 (36%)	22 (03%)
Notre étude	33	33 (100%)	00 (00%)

C. Durée de traitement par imatinib

Dans notre série, la durée médiane de traitement par imatinib est de 96 mois avec une durée minimale de 36 mois (critère de sélection). Ce minimum est exigé par les recommandations internationales [12]. Nos résultats se rapprochent de ceux des études EURO-SKI, ISAV, KID et JALSG (tableau 61).

Tableau 61: Comparaison de la durée de traitement par imatinib entre les séries

Étude	Patients (N)	Durée médiane de prise d'imatinib en mois (extrêmes)
STIM1	69	59 (35-112)
A-STIM	80	79 (30-145)
TWISTER	40	40
KID	90	81 (38-141)
HOVON	15	111 (90-137)
ISAV	112	103 (44-155)
JALSG	68	97,5
EURO-SKI	758	90 (60-119)
Notre étude	33	96 (36-144)

D. Réponse hématologique complète

Dans notre étude, la RHC à 3 mois a été obtenue dans 100 % des cas dans un délai médian de 2,5 mois (1-4 mois). Ce taux est le même que celui du CPMC (100%) [221], il est légèrement plus élevé que celui de l'étude IRIS (97%) [119].

E. Réponse cytogénétique et moléculaire

Les réponses cytogénétiques et surtout moléculaires initiales ne peuvent être comparées à la littérature, parce qu'elles n'ont pas été réalisées chez tous les malades et selon les recommandations ELN vu que l'étude a été faite sur des données rétrospectives, et qu'à l'époque, les plateformes techniques de PCR quantitatives automatisées par le GeneXpert n'étaient pas disponibles comme c'est le cas actuellement. En effet, ce n'est qu'à l'acquisition de ces plateformes ces dernières années par la plupart des services qu'une évaluation moléculaire était rendue possible et qui a permis d'ailleurs d'inclure nos malades dans cette étude, vu qu'ils ont obtenu et pour d'autres, s'étaient révélés en réponse moléculaire profonde (DMR), qu'ils ont tous maintenu pendant au moins 2 ans, un résultat confirmé par au moins deux tests PCR.

F. Durée de la DMR

La durée médiane de la DMR dans notre série est de 36 mois avec une durée minimale de 24 mois ou 2 ans (critère de sélection). Ce minimum est exigé par les recommandations internationales [11, 12] et appliqué par les équipes qui tentent un arrêt de traitement par ITK. Nos données sont similaires à celles de l'étude française (STIM1) et proches de l'étude coréenne (KID) (tableau 62).

Tableau 62: Comparaison de la durée médiane de DMR entre les séries

Etude	Patients (N)	Durée médiane de la DMR en mois (extrêmes)
STIM1	69	36 (24-85)
A-STIM	80	41 (24-96)
TWISTER	40	30
KID	90	39,9 (22-130)
HOVON	15	-
ISAV	112	25 (16-99)
JALSG	68	54
EURO-SKI	758	56,4 (35-83)
Notre étude	33	36 (24-84)

DMR : deep molecular response

G. Toxicité clinique

Les effets indésirables cliniques de grade 1 et 2 selon la cotation OMS sont dominés dans notre étude par les crampes musculaires, les œdèmes superficiels et les troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales), mais restent moins fréquents que dans les séries internationales comme dans l'étude IRIS [119] ou nationales comme l'étude du GAT-LMC [32]. Ces effets secondaires n'ont pas nécessité l'arrêt de traitement mais il était nécessaire d'administrer un traitement symptomatique.

Cette différence est expliquée par le fait que dans les autres séries et dans la littérature [8], il s'agit d'une toxicité précoce de tout grade survenant surtout au début de traitement et que dans notre étude il s'agit plus d'une toxicité chronique et légère (tableau 63).

Tableau 63 : Comparaison de la toxicité clinique à l'imatinib entre les séries

Etude	Notre étude, N=33	GAT-LMC, N=753	IRIS, N=551
Crampes musculaires	15%	24%	38,3%
Œdèmes superficiels	12%	38,4%	55,5%
Troubles digestifs	12%	35,6%	65,4%
Douleurs ostéo-articulaires	09%	18%	64,8%
Asthénie	06%	5%	34,5%
Prurit	03%	5%%	7,3%

H. Toxicité biologique

Les effets secondaires biologiques de grade 1 et 2 selon la cotation OMS sont représentés surtout par les cytopénies mais demeurent beaucoup moins fréquents par rapport aux autres séries (IRIS [119], GAT-LMC [32]). Ceci est expliqué par le fait que dans notre série, il s'agit d'effets indésirables légers persistants et chroniques et que dans la littérature [8], cette toxicité surtout hématologique est plus fréquente au cours des premiers mois de traitement, puis la fréquence diminue avec le temps (tableau 64).

Tableau 64 : Comparaison de la toxicité biologique à l'imatinib entre les séries

Etude	Notre étude, N=33	GAT-LMC, N=753	IRIS, N=551
Anémie	9%	26,4	44,6
Thrombopénie	6%	25,5	56,6
Neutropénie	9%	21,7	60,8
Toxicité hépatique	3%	18%	43,2

6. Comparaison des résultats après l'arrêt de l'imatinib

A. Durée de suivi post-arrêt

Concernant la répartition de nos patients selon la durée de suivi post-arrêt de traitement, on trouve que le délai médian du suivi dans notre étude (22 mois) est presque similaire à celui de l'étude ISAV (21 mois) et proche ou légèrement inférieur à celui de l'étude KID (26,6 mois) et l'étude STIM (24 mois) mais largement inférieur aux autres séries TWISTER (42 mois) et HOVON (36 mois). Dans notre série, la durée minimale de suivi de tous les patients est de 19 mois (délai minimum pour répondre à l'objectif principal de l'étude à savoir le taux de TFR à 6, 12 et 18 mois de suivi) (tableau 65).

Tableau 65 : Comparaison de la durée de suivi post-arrêt d'imatinib entre les séries

Etude	Patients (N)	Durée médiane de suivi post-arrêt en mois (extrêmes)
STIM1	69	24 (13-30)
STIM2	124	12 (1-25)
A-STIM	80	31 (8-92)
TWISTER	40	42 (15-72)
KID	90	26,6 (12,6-58,1)
HOVON	15	36 (8-54)
ISAV	112	21
EURO-SKI	758	27 (21-34)
Notre étude	33	22 (19-39)

B. Rémission sans traitement (TFR)

Nous constatons, après avoir comparé nos résultats avec les séries internationales qui ont pris la perte de la RMM comme critère de reprise de l'imatinib, que le taux de TFR après un suivi médian de 22 mois dans notre étude (55%) est meilleur à celui de la plus large étude EURO-SKI (51%), mais le délai médian de suivi dans cette étude est un peu plus long (27 mois). Par contre et par rapport à l'étude A-STIM et malgré un suivi médian encore plus long (31 mois), notre résultat est nettement inférieur (55% vs 64%). Cette différence peut être

expliquée par la taille réduite de notre échantillon. Dans les autres séries comme STIM1 (TFR de 39% après un suivi médian de 24 mois) et TWISTER (TFR de 45% après un suivi médian de 42 mois), leurs données sont nettement inférieures aux nôtres (55%), ceci s'explique par le fait que le critère de reprise de traitement dans ces études était la perte de la RMC et non plus la RMM (tableau 66).

Tableau 66: Comparaison des taux de TFR entre les séries

Etude	Patients (N)	Critère de reprise de traitement	Délai ou suivi médian en mois (extrêmes)	TFR (%)
A-STIM	80	Perte RMM	31 (8-92)	64
JALSG	68	Perte RMM	12	67,6
EURO-SKI	755	Perte RMM	27 (21-34)	51
KID	90	Perte RMM	26,6 (12,6-58,1)	50 (RMC)
STIM1	69	Perte RMC	24 (13-30)	39
STIM2	124	Perte RMC	12 (1-25)	61
TWISTER	40	Perte RMC	42 (15-72)	45
Notre étude	33	Perte RMM	22 (18-39)	55

RMM : réponse moléculaire majeure, RMC : réponse moléculaire complète, TFR : treatment free remission

C. Rechute moléculaire

Concernant le taux de rechute moléculaire, on constate après un suivi médian de 22 mois dans notre série qu'il est de 45%, un taux proche de celui obtenu dans l'étude KID (41%) et l'étude EURO-SKI (49%) après un suivi médian de 26 et 27 mois respectivement. Par ailleurs, on constate également que le pourcentage de patients qui ont rechuté dans les 6 premiers mois du début de notre étude est semblable à celui obtenu dans la série EURO-SKI (80%) et que d'une façon globale, ce taux est aux alentours de 80% dans toutes les autres études et ce quel que soit les critères d'arrêt ou de reprise de traitement (tableau 67).

Tableau 67: Comparaison des taux de rechute entre les séries

Étude	Patients (N)	Suivi médian en mois	Délai médian de rechute en mois (extrêmes)	Patients en rechute N (%)	Patients ayant rechuté dans les 6 mois, N (%)
STIM1	69	24	2 (1-19)	42 (61)	40 (95)
STIM2	24	12	-	48 (39)	45 (94)
A-STIM	80	31	4 (2-17)	29 (36)	25 (86)
TWISTER	40	42	3	22 (55)	15 (68)
KID	90	26	3 (1-21)	37 (41)	-
HOVON	15	36	3 (1-12)	10 (67)	9 (90)
EURO-SKI	758	27	-	373 (49)	297 (80)
Notre étude	33	22	3 (2-18)	15 (45)	12 (80)

D. Réintégration de la réponse après la réintroduction du traitement

En ce qui concerne la réponse après la réintroduction du traitement post-rechute moléculaire, on a relevé dans les études internationales que tous les patients ayant rechuté ont tous retrouvé leur réponse moléculaire en quelques mois.

Dans notre série, on a constaté le même résultat. En effet, tous les malades en rechute moléculaire au nombre de 15 ont tous (100%) récupéré au moins une RMM dans un délai de 3 à 6 mois. A 6 mois, 11 patients de notre cohorte (73%) ont récupéré une DMR et 4 patients sont restés en RMM. Nos résultats sont proches de ceux de l'étude A-STIM (23 patients soit 79% ont récupéré une DMR et 6 patients soit 21% sont restés en RMM).

Ces données montrent que l'arrêt de traitement est une tentative faisable et sûre et n'entraîne pas une résistance acquise à la prise d'imatinib (tableau 68).

Tableau 68: Comparaison des taux et délais de reprise de la réponse moléculaire post-rechute entre les séries

Etude	Patients en rechute moléculaire N	Patients ayant repris une RM après la reprise du traitement, N(%)	Délai de reprise de la RMM ou DMR en mois (extrêmes)	Patients en reprise de RMM N (%)	Patients en reprise de DMR N(%)
STIM1	42	42 (100)	3 (1-5)	16 (38)	26 (62)
A-STIM	29	29 (100)	(2-17)	6 (21)	23 (79)
STIM2	48	48 (100)	4 (2-14)	-	48 (100)
TWISTER	22	22 (100)	(0-17)	-	22 (100)
KID	37	37 (100)	3,9 (0,5-11,1)	5 (14)	32 (86)
HOVON	10	10 (100)	6 (2-15)	-	10 (100)
ISAV	52	52 (100)	2,1	52 (100)	-
JALSG	22	22 (100)	6	22 (100)	-
Notre étude	15	15 (100)	3 (3-6)	4 (27)	11 (73)

RM : réponse moléculaire, RMM : réponse moléculaire majeure, DMR : deep molecular response

E. Effets secondaires

Le syndrome de sevrage défini par l'aggravation ou l'apparition de douleurs musculo-squelettiques ou articulaires d'intensité modérée a été noté chez 7 patients (21%) dans notre série. Ce résultat est supérieur à celui observé dans la série JALSG (15%) et inférieur à ceux observés dans l'étude KID (27%) et l'étude EURO-SKI (31%).

Par ailleurs, aucun effet secondaire grave comme la perte de la réponse hématologique complète (RHC) ou la progression vers une phase avancée de la maladie (accélération ou acutisation) n'a été observé, ni dans notre série ni dans toutes autres les séries internationales. Par contre, la perte de la réponse cytogénétique complète (RCyC) a été notée chez 5 patients (33%) dans notre série, un taux nettement supérieur à celui relevé dans la série EURO-SKI (11%) et proche de celui observé dans l'étude ISAV (23%) (tableau 69).

Tableau 69: Comparaison des effets secondaires entre les séries

Etude	Patients (N)	Syndrome de sevrage N (%)	Perte de la réponse moléculaire N	Perte de la RCyC N (%)	Perte de la RHC, accélération / acutisation N
KID	90	30 (27)	37	-	0
ISAV	112	-	52	12 (23)	0
EURO-SKI	758	233 (31)	373	83 (11)	0
JALSG	68	10 (15)	22	-	0
Notre étude	33	7 (21)	15	5 (33)	0

RHC : réponse hématologique complète, RCyC : réponse cytogénétique complète

7. Comparaison des résultats de l'évaluation des facteurs prédictifs au maintien de la TFR

En comparant nos résultats avec la littérature en ce qui concerne les facteurs prédictifs associés au maintien de la TFR, on constate que nos données rejoignent celles de la série japonaise JALSG qui retrouve que la maladie résiduelle indétectable (UMRD) avant l'arrêt est le seul facteur qui influence positivement et de façon significative le maintien d'une RMM avec un $p=0,03$ pour notre série et un $p=0,014$ pour l'étude JALSG. Ce facteur a été retrouvé aussi dans l'étude australienne TWISTER avec un $p=0,001$. Dans les séries STIM ($p=0,033$), KID ($p=0,033$) et EURO-SKI ($p<0,0001$), on note que la durée de traitement par imatinib est le facteur commun qui revient le plus. Pour la durée de la DMR, son influence a été forte dans la série EURO-SKI ($p=0,0001$). Le facteur sexe n'est relevé que dans l'étude STIM ($p=0,03$) et le facteur âge est le seul facteur retrouvé dans la série ISAV ($p=0,02$). En ce qui concerne le syndrome de sevrage, son impact a été observé seulement dans l'étude KID ($p=0,021$). Concernant le facteur pré-traitement par l'interféron α (INF α), il ressort dans les études EURO-SKI ($p=0,0013$) et TWISTER ($p=0,05$). En revanche, dans la série A-STIM, on ne trouve aucun facteur qui soit lié au maintien ou non de la TFR (tableau 70).

Tableau 70: Comparaison des facteurs prédictifs associés au maintien de TFR selon les séries

Etude	Patients (N)	Facteurs associés à la TFR	TFR (%)	p value
STIM1	69	-Sexe : masculin vs féminin -Score de Sokal : faible vs intermédiaire vs élevé -Durée de traitement par IM : ≥ 50 mois vs < 50 mois	54 vs 30 51 vs 35 vs 12 47 vs 22	0,03 0,008 0,033
A-STIM	80	Aucun facteur	-	-
KID	90	-Syndrome de sevrage : oui vs non -Durée de traitement par IM : ≥ 62 mois vs < 62 mois	79,5 vs 49,2 65,7 vs 40	0,021 0,033
JALSG	68	-UMRD avant l'arrêt	-	0,014
EURO-SKI	448	-Durée de traitement par IM : ≥ 5,8 ans vs < 5,8 ans -Durée de la DMR : ≥ 3 ans vs < 3 ans -Durée de pré-traitement par INFα : ≥ 1,5 ans vs < 1,5 ans	63 vs 41 61 vs 44 86 vs 56	<0,0001 0,0001 0,0013
TWISTER	40	-Durée de pré-traitement par INFα : ≥ 12 mois vs < 12 mois -UMRD avant l'arrêt : oui vs non	62 vs 20 80 vs 00	0,05 <0,001
ISAV	112	-Age : <45 vs ≥45 et <65 vs ≥65 ans	95 vs 42 vs 32	<0,0001
Notre étude	33	-UMRD : ≥5 log vs < 5log	68 vs 36	0,03

TFR : treatment free remission, IM : imatinib mesylate, INFα : interféron α, UMRD : undetectable molecular residual disease

8. Comparaison des courbes de survie sans rechute moléculaire

Nous rapportons et comparons avec notre série les résultats des survies sans rechute moléculaire (SSRM) de certaines études qui ont évalué l'arrêt de traitement par imatinib et l'impact de certains facteurs cliniques ou biologiques inhérents au malade ou à la maladie sur les survies sans traitement dans la LMC en phase chronique. La probabilité de SSRM à 24 mois dans notre série est estimée à 54,5 %, un résultat légèrement supérieur au résultat de la série EURO-SKI (50% à 24 mois) et légèrement inférieur au résultat de la série KID (58,5% à 24 mois), études dans lesquelles la rechute était définie par la perte de la RMM. Dans les autres séries notamment celles qui ont pris la perte de la RMC comme critère de rechute, les

résultats étaient nettement inférieurs (38% à 24 mois dans l'étude STIM et 47,1% à 24 mois dans l'étude TWISTER) (tableau 71, figures 62, 63 et 64).

Tableau 71: Comparaison des survies sans rechute moléculaire entre les séries

Etude	Patients (N)	Critère de rechute	Délai (mois)	SSRM (%)	IC 95%
STIM1	69	Perte de RMC	24	38	27-50
TWISTER	40	Perte de RMC	24	47,1	31,5-62,7
KID	90	Perte de RMM	24	58,5	53,3-63,7
JALSG	68	Perte de RMM	36	64,6	52-74,7
EURO-SKI	755	Perte de RMM	24	50	46-54
A-STIM	80	Perte de RMM	24	64	53-74
Notre étude	33	Perte de RMM	24	54,5	28,1-63,6

RMM : réponse moléculaire majeure, RMC : réponse moléculaire complète, SSRM : survie sans rechute moléculaire, IC : intervalle de confiance

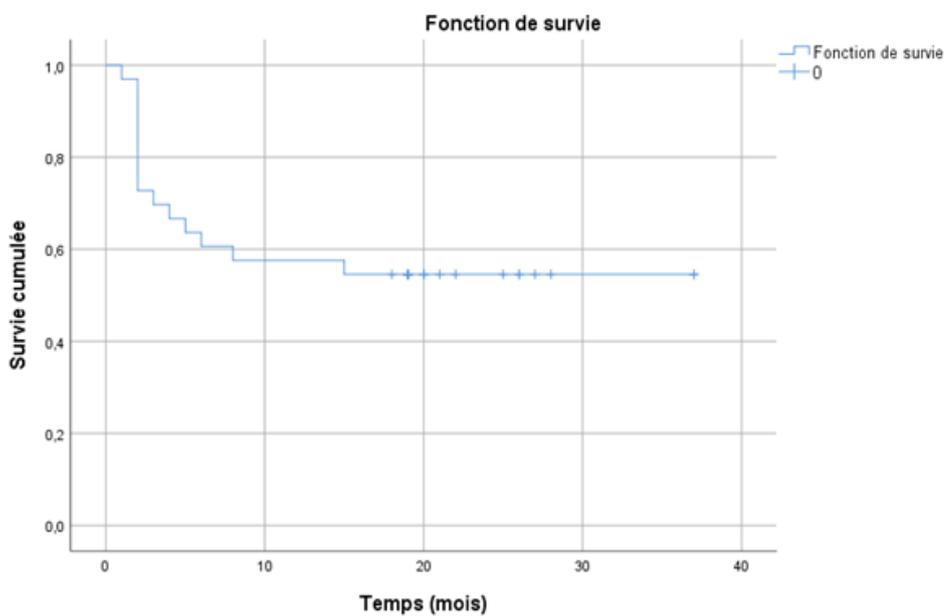


Figure 62: Survie sans rechute moléculaire dans notre étude

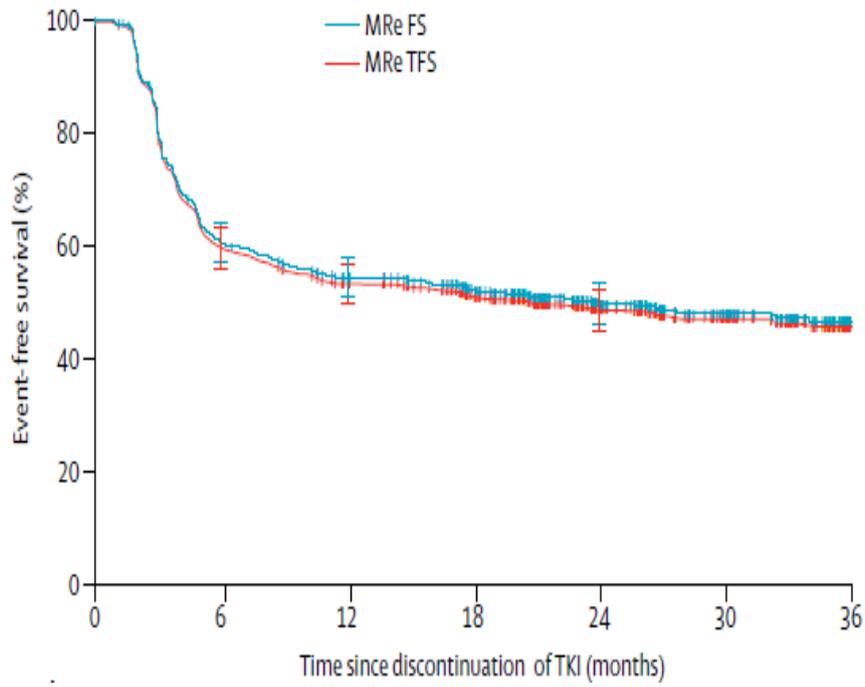


Figure 63: Survie sans rechute moléculaire dans l'étude EURO-SKI

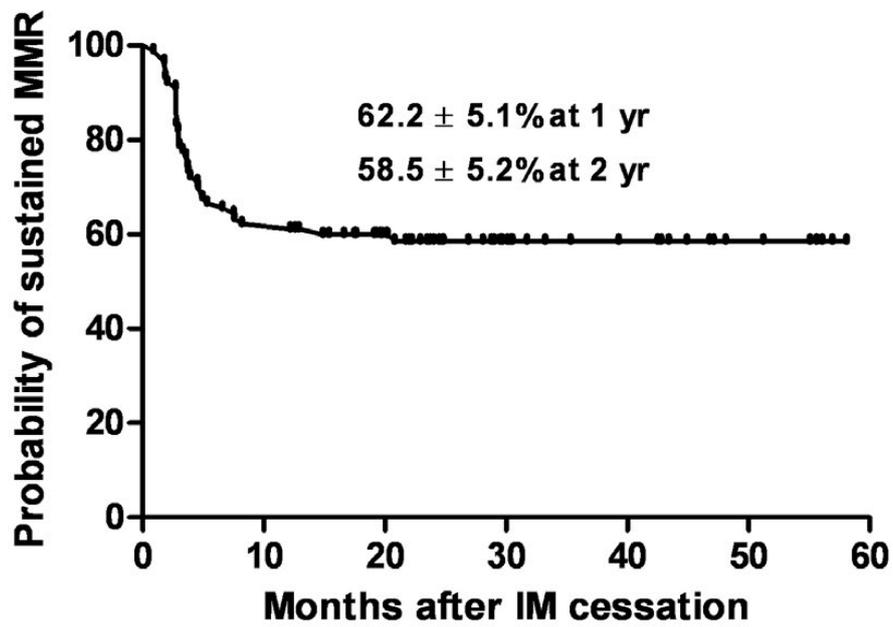


Figure 64: Survie sans rechute moléculaire dans l'étude KID

A. SSRM selon l'âge

Dans notre série, la probabilité de SSRM dans le groupe âge ≥ 45 ans est plus élevée que dans le groupe âge <45 ans (55,6% vs 53,3%), mais la différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,97$). Dans la littérature, l'étude qui a constaté une différence statistiquement significative est la série ISAV. En effet l'équipe ISAV ont trouvé que les patients plus jeunes (<45 ans) rechutent plus rapidement que les patients plus âgés (≥ 45 ans). La probabilité de SSRM à 15 mois est de 60% vs 36% respectivement ($p<0.0001$) (figure 65).

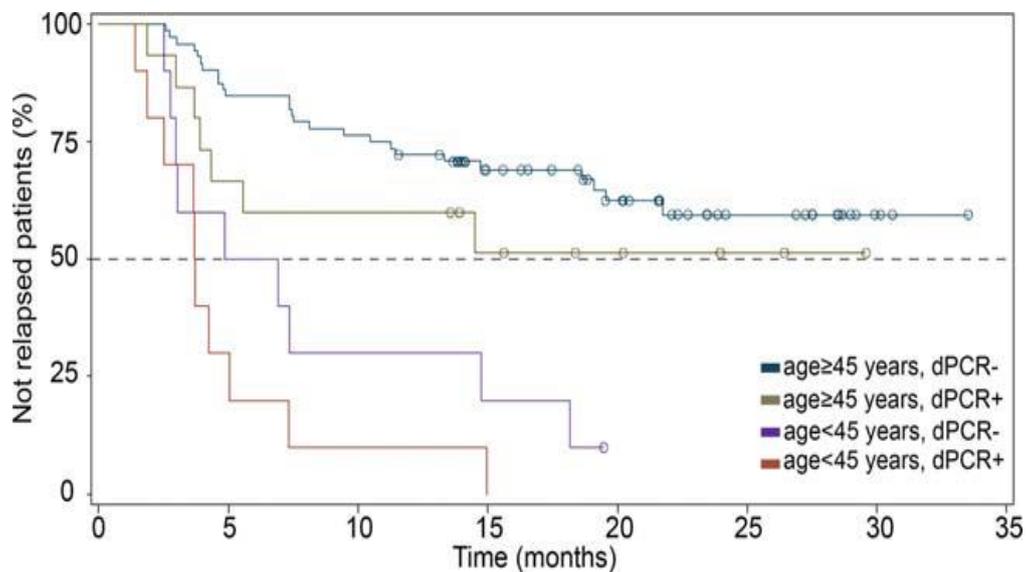


Figure 65: Survie sans rechute moléculaire selon l'âge dans l'étude ISAV

B. SSRM selon le sexe

Dans notre étude, la probabilité de SSRM selon le sexe masculin est plus élevée que celle selon le sexe féminin (57,1 % vs 52,6 %), mais la différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,87$). Dans la littérature, la série qui a trouvé un impact du sexe sur la SSRM est l'étude STIM ($p=0,03$). En effet, l'équipe STIM1 a montré que la SSRM à 18 mois est meilleure chez les patients de sexe masculin (58% vs 30%) malgré que les femmes soient majoritaires dans la série (43 femmes pour 26 hommes) (figure 66).

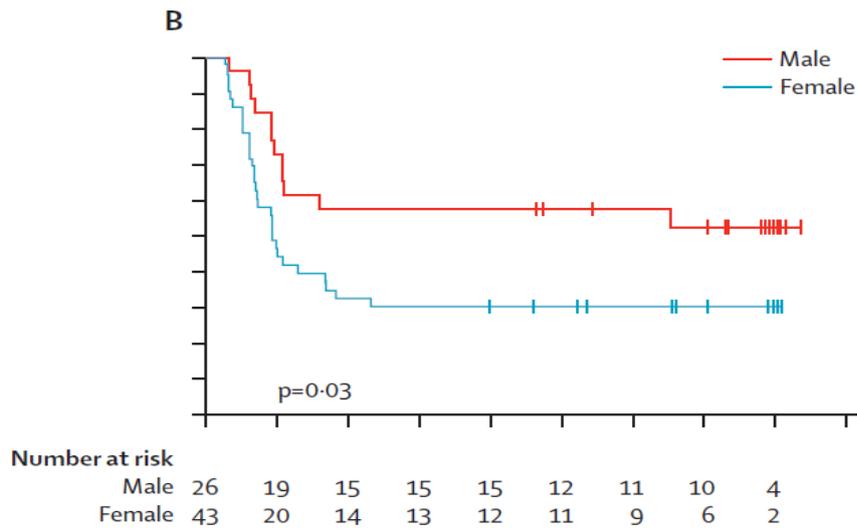


Figure 66: Survie sans rechute moléculaire dans l'étude STIM1

C. SSRM selon le score de Sokal

Dans notre étude, la probabilité de SSRM selon le score de Sokal est plus élevée dans le groupe risque intermédiaire que dans les groupes : risque faible et élevé (51,1% vs 50% vs 33,3%), mais la différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,71$). Par contre, dans la série STIM, on a retrouvé une influence de ce score sur la SSRM à 18 mois avec une différence significative ($p=0,008$) selon que le risque soit faible, intermédiaire ou élevé (54% vs 35% vs 13%) (figure 67).

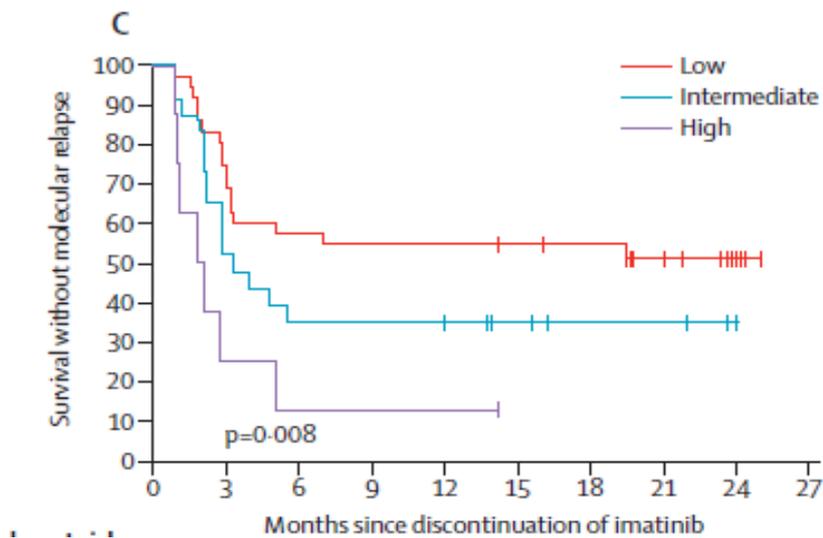


Figure 67: Survie sans rechute moléculaire selon le score de Sokal dans l'étude STIM1

D. SSRM selon le score EUTOS

Dans notre série, la probabilité de SSRM selon le risque faible du score EUTOS est largement plus élevée que celle du risque élevé (60% vs 00%) sans qu'elle soit statistiquement significative ($p=0,14$). Le score EUTOS a été évalué également dans l'étude EURO-SKI sans que la différence entre les deux groupes soit significative ($p=0,69$).

E. SSRM selon le score ELTS

Dans notre série, la probabilité de SSRM selon le risque faible du score ELTS est plus élevée que celles des risques intermédiaire ou élevé (71,4% vs 50% vs 00%) sans que la différence soit statistiquement significative ($p=0,21$). L'étude EURO-SKI ne montre pas aussi d'influence du score ELTS sur la probabilité de SSRM ($p=0,72$).

F. SSRM selon la durée de traitement par imatinib

La probabilité de SSRM selon la durée de traitement par imatinib dans notre série est plus élevée chez les patients dont la durée est < 8 ans par rapport au groupe de patients dont la durée est ≥ 8 ans (56,3% vs 52,9%) sans que la différence soit significative ($p=0,76$). Dans la série STIM1, la SSRM à 18 mois est de 47% pour une durée ≥ 50 mois contre 22% pour une durée < 50 mois, la différence est significative ($p=0,033$) (figure 68).

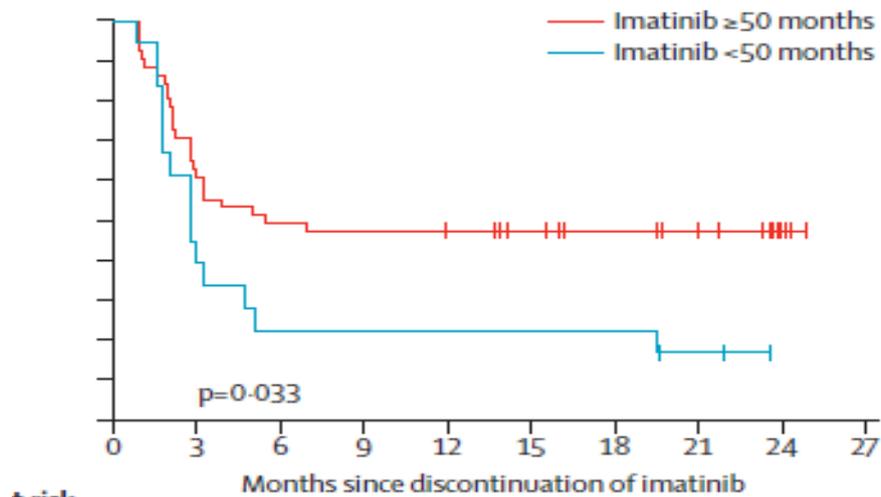


Figure 68: Survie sans rechute moléculaire selon la durée de traitement par imatinib dans la série STIM1

G. SSRM selon la durée de la DMR

La SSRM selon la durée de la DMR dans notre série est plus élevée chez les patients dont la durée est ≥ 3 ans par rapport à une durée < 3 ans (57,9% vs 50%), mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,51$). La durée de la DMR a été testée aussi dans la série EURO-SKI et a montré une différence très significative ($p=0,00011$).

H. SSRM selon la profondeur de la DMR

Dans notre série, on a constaté que la SSRM dans le groupe DMR ≥ 5 log est plus élevée que dans le groupe < 5 log (68,4% vs 35,7%) avec une différence statistiquement significative ($p=0,03$). Notre résultat rejoint ceux de l'étude australienne TWISTER et l'étude japonaise JALSG. En effet, l'équipe JALSG a trouvé que la probabilité de SSRM à 3 ans est meilleure chez les patients avec une maladie résiduelle indétectable (UMRD) que chez les patients avec une réponse moléculaire de 4,5 log (72,2% vs 35,7%, $p=0,0097$) (figure 69).

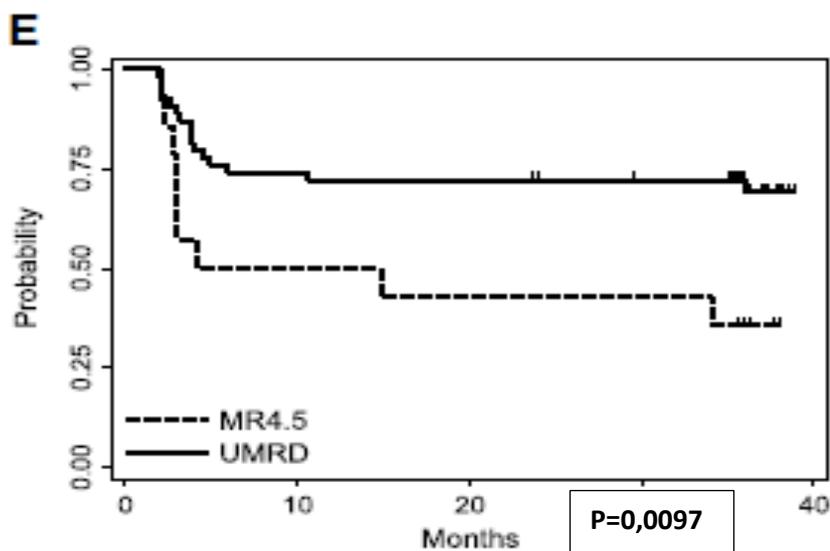


Figure 69 : Survie sans rechute moléculaire selon la profondeur de la DMR dans la série JALSG

I. SSRM selon le syndrome de sevrage (IMWS)

Dans notre série, la SSRM est plus élevée dans le groupe qui a manifesté un IMWS que dans le groupe qui ne l'a pas présenté (57,1% vs 53,8%), mais la différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,74$). Dans la littérature, l'étude coréenne KID a montré que la présence d'un IMWS influence de façon très significative la SSRM (79,5% vs 49,2%, $p=0,003$) (figure 70).

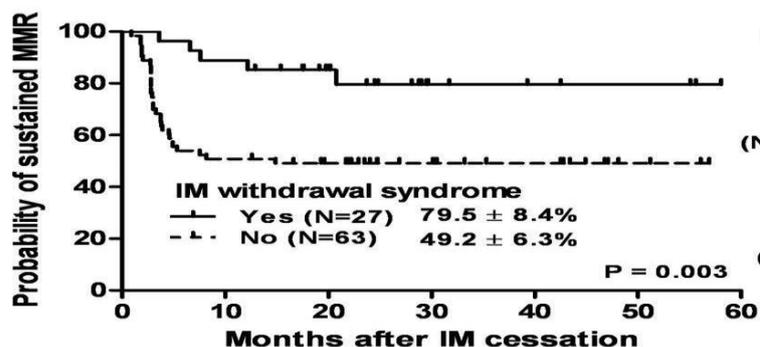


Figure 70: Survie sans rechute moléculaire selon le syndrome de sevrage dans l'étude KID

9. Economie de la santé

Dans notre étude, le gain réalisé pour les 18 patients qui ont maintenu une TFR au juin 2021 après un suivi médian de 22 mois est estimé à 7,920.000.00 DA si on prend en considération le prix moyen de 20.000,00 DA la boîte du générique d'imatinib suffisante pour un mois. Dans les autres études internationales, les tentatives d'interruption d'imatinib ont été menées avec la molécule princeps et les génériques n'étaient pas encore disponibles à l'époque, donc les économies réalisées étaient beaucoup plus importantes. Parmi les études qui ont évalué l'impact de l'arrêt du traitement sur l'économie de la santé, on trouve l'étude EURO-SKI et l'étude STIM2 (tableau 72).

Tableau 72: Comparaison selon les économies réalisées entre les séries

Étude	Patients (N)	Suivi médian (mois)	Patients encore en TFR (N)	Prix moyen d'une boîte IM	Économies réalisées
STIM2	124	12	76	NP	2,8 millions euros
EURO-SKI	758	27	317	2262 euros	22 millions euros
Notre étude	33	22	18	20.000 DA	7.920.000 DA

TFR : treatment free remission, IM : imatinib mesylate, NP : non précisé

V. AVANTAGES ET LIMITES DE L'ETUDE

Blanchet et Gotman disaient que la reconnaissance d'un biais n'est pas la marque de l'invalidité d'une méthode mais au contraire la condition pour que cette méthode atteigne un statut scientifique. À l'instar des autres études, notre travail comprend des points forts à encourager, et des points faibles à prendre en considération dans les prochaines productions scientifiques.

1. Points forts

- À notre connaissance, la présente étude est le premier travail sur la TFR dans la LMC aussi bien en Algérie qu'en Afrique ou dans le monde arabo-musulman d'ailleurs. En effet, et au cours de notre recherche bibliographique, on n'a trouvé aucune étude publiée sur le sujet dans cette région. Nos résultats peuvent donner la première étincelle pour d'autres travaux particulièrement en Algérie.
- Il s'agit d'une étude prospective comme la plupart des autres études internationales réalisées sur la TFR. En effet, la conception prospective de notre étude est la marque de fiabilité des résultats obtenus car tout le processus se fait en temps réel. Cela nous amène à poursuivre ce travail pour conforter nos constatations et objectifs.
- Il s'agit d'une étude multicentrique qui a permis de recueillir des données sur des malades atteints de LMC-PC et appartenant à différents services d'hématologie situés aussi bien à l'est, le centre ou l'ouest du pays.
- Le suivi moléculaire est réalisé par une méthode entièrement automatisée (GeneXpert BCR-ABL Dx System Ultra développé par Cepheid) avec des résultats fiables alignés sur l'échelle internationale et rendus rapidement en 2 heures 30 minutes de temps permettant au médecin de prendre une décision le même jour pour réintroduire ou non le traitement, contrairement à la majorité des études internationales qui ont utilisé la méthode classique non automatisée : la RT-qPCR en temps réel dont le résultat prendra un mois en général avec un coût largement plus élevé.

- Malgré les difficultés rencontrées sur le terrain surtout d'ordre technique et logistique comme la disponibilité du personnel et des kits de réactifs BCR-ABL, tous les objectifs principaux et secondaires préalablement fixés ont été atteints.
- Nous avons réalisé ce travail dans une parfaite collaboration avec le personnel soignant des six services d'hématologie participant à l'étude (HMRUC, CHU Constantine, CHU Batna, CHU Bejaïa, CHU Tizi-ouzou et CHU Tlemcen)

2. Points faibles

- La petite taille de la population : on a été obligé de réduire la taille de notre cohorte pour pouvoir répondre aux critères d'inclusion d'une part (sélectionner les malades qui présentent une réponse moléculaire profonde et durable) et d'autre part pouvoir réaliser un contrôle moléculaire régulier, qui nécessite la réalisation fréquente d'examens PCR surtout le premier semestre chez tous les malades. En effet, les ruptures des stocks et le manque d'approvisionnements en kits BCR-ABL sont fréquents surtout que notre étude a coïncidé avec l'apparition de la pandémie covid-19 qui a imposé des périodes de confinement et par conséquent un problème de transport et de déplacement et donc de disponibilité des malades, du personnel et du matériel. Pour pallier à ce problème, on a été contraint parfois de transporter par nos propres moyens et d'approvisionner certains services en manque de kits BCR-ABL à partir d'autres services qui en disposaient et parfois de tolérer un retard d'un mois pour effectuer le contrôle moléculaire selon le planning tracé au départ.
- Les données rétrospectives : à l'étape de recueil des données sur les dossiers des malades, on a été confronté au manque d'informations concernant surtout la réalisation des frottis sanguins, médullaires et les examens à visée diagnostique comme la cytogénétique ou la biologie moléculaire par RT-PCR qui permettent de confirmer le diagnostic et de typer le transcrite. Chez certains patients, en particuliers les anciens malades, ces examens n'ont pas été réalisés et le diagnostic était basé seulement sur la cytologie. En effet, le suivi moléculaire par mesure des niveaux de transcrits BCR-ABL à l'aide des appareils GeneXpert ne peut se faire que chez les malades qui expriment un transcrite majeur ou mesurable par l'automate.

VI. CONCLUSION, PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS

1. Conclusion

La LMC est une hémopathie maligne rare appartenant à la catégorie des néoplasies myéloprolifératives. La maladie est associée à une anomalie chromosomique acquise, la présence d'un chromosome anormal appelé Philadelphie issu d'une translocation (9-22) et porteur d'un gène anormal appelé BCR-ABL, lui-même codant pour une protéine de fusion anormale, la protéine BCR-ABL ayant une forte activité tyrosine kinase dérégulée responsable de l'hématopoïèse leucémique. Le seul traitement curatif existant pour cette pathologie est la greffe de cellules souches hématopoïétiques car elle permet l'éradication définitive du clone Ph1+, mais elle est cependant associée à un risque important de morbidité et de mortalité et idéalement réservée aux patients de moins de 45 ans avec un donneur approprié. L'apparition dans les années 2000 de thérapies ciblées avec les ITK a révolutionné la prise en charge de cette maladie en permettant aux patients d'avoir une espérance de vie similaire à la population saine et a fait de la LMC une maladie modèle en onco-hématologie. Les ITK sont généralement bien tolérés mais un traitement au long cours peut être contraignant : l'impossibilité de grossesse, une toxicité chronique, les effets secondaires plus ou moins importants qui peuvent engendrer une mauvaise observance et donc l'apparition de résistances. Ces raisons ainsi que le coût important de ces thérapies pour la société et la sécurité sociale ont motivé des recherches pour interrompre le traitement chez des malades en réponse moléculaire profonde et durable. Aujourd'hui plusieurs études ont montré qu'il est possible pour 40 à 60% des patients, dans certaines conditions, d'arrêter leur traitement et de maintenir une rémission sans rechute moléculaire.

Les résultats de notre étude montrent que la tentative d'arrêt de l'imatinib est une procédure envisageable et sûre chez les malades adultes atteints de LMC-PC en réponse moléculaire profonde et durable sous réserve d'une surveillance moléculaire régulière puisque:

- 55% de nos patients ont maintenu une TFR après un suivi médian de 22 mois.
- 45% de nos malades qui ont rechuté ont pu récupérer leur réponse moléculaire dans les 6 premiers mois post-reprise du traitement. 80% des rechutes moléculaires sont survenues dans les 6 premiers mois post-arrêt.
- Aucun malade n'a progressé vers une phase avancée de la maladie.
- L'analyse multi-variée des facteurs pronostiques prédictifs du maintien ou non de la TFR à tout moment a montré que seule la réponse moléculaire profonde avant l'arrêt constitue un facteur statistiquement significatif ($p=0,03$).
- L'analyse de la survie sans rechute moléculaire à 39 mois selon les différents facteurs a montré également que seule la profondeur de la DMR avant l'arrêt influence de façon significative la probabilité de SSRM (68,4% vs 35,7%, $p=0,03$).
- 21% de nos patients ont présenté un syndrome de sevrage résolutif spontanément ou sous traitement symptomatique.
- La réduction des coûts de prise en charge associée à ces arrêts de traitement est estimée à presque 8 millions de dinars.

2. Perspectives et recommandations

À la fin de ce travail, nous proposons quelques recommandations adaptées à nos conditions locales pour améliorer la qualité de prise en charge de la LMC dans notre pays en matière de diagnostic, stratification pronostique, traitement, suivi moléculaire et de nos jours, l'interruption de traitement :

- Bien que le tableau clinique et les données biologiques soient, la plupart du temps, très évocateurs, le diagnostic de la LMC nécessite d'être confirmé, soit par la recherche du Ph1 en cytogénétique ou par la biologie moléculaire à travers la RT-PCR qualitative, qui permet de détecter et de typer avec certitude le transcrite de fusion BCR-ABL facilitant ainsi le suivi moléculaire par la suite par le GeneXpert. Le caryotype permet par ailleurs la recherche d'ACA qui font partie des signaux d'alarme au diagnostic dans les recommandations ELN. Cependant, ces examens ne sont plus pratiqués dans notre pays hormis dans quelques centres (CHU Blida, CPMC Alger). Pour toutes ces raisons, nous appelons les autorités sanitaires, à la mise en place et l'installation de laboratoires de cytogénétique et de biologie moléculaire au niveau,

au moins, des grands CHU et à leur fournir les moyens humains et matériels nécessaires et adéquats pour leur bon fonctionnement.

- L'évaluation pronostique repose, en plus à la recherche d'ACA au caryotype, sur une stratification reposant sur des paramètres cliniques et biologiques simples et inchangés depuis longtemps comme les données des frottis sanguins et médullaires, mais ces examens sont parfois négligés et omis par les médecins, pourtant leur importance a été reconfirmée encore une fois dans les dernières recommandations ELN 2020, où seul le score ELTS y figure et sert de référence pour l'évaluation prospective de l'efficacité anti-leucémique à long terme et de la survie globale des patients traités par imatinib en première ligne. La survie étant maintenant longue, les malades doivent donc être évalués désormais selon ce nouveau score.
- Selon toujours les dernières recommandations ELN 2020, l'évaluation de la maladie résiduelle repose désormais sur seulement le contrôle moléculaire. De ce fait, comme les automates GeneXpert de PCR quantitative sont disponibles dans la plupart des centres, nous appelons les administrateurs des hôpitaux à consacrer un budget suffisant pour une meilleure disponibilité de kits BCR-ABL pour pallier au manque de réactifs et permettre un contrôle correct et régulier de la maladie surtout lors d'une tentative de TFR. Dans ce cas, une surveillance tous les 2 mois pendant les 6 premiers mois suivie d'une surveillance tous les 3 à 4 mois fournit l'équilibre optimal entre une surveillance réduite, un délai minimal dans la détection des rechutes et la reprise de l'ITK.
- L'arrêt de traitement étant devenu un nouvel objectif dans la prise en charge de la LMC dans la vraie vie, nos médecins sont appelés à en prendre acte et doivent peser les coûts d'un traitement prolongé par rapport à la probabilité de rester en TFR. En effet, la tentative d'arrêt de traitement, en plus de répondre à certains soucis posés par les malades, permet de réaliser des économies substantielles en devises pour le budget de l'état et la société en général, surtout lorsqu'il s'agit des ITK2 qui coûtent excessivement chers par rapport à l'imatinib. Pour rappel, une boîte de nilotinib (112 comprimés à 200 mg) ou une boîte de dasatinib (60 comprimés à 70 mg) coûte chacune dans les 3500 euros pour un mois de traitement ou l'équivalent de 480.000,00 DA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arber, D.A., et al., The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016. **127**(20): p. 2391-2405.
2. Jabbour, E. and H. Kantarjian, Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American journal of hematology*, 2016. **91**(2): p. 252-265.
3. Baccarani, M., et al., Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of clinical oncology*, 2009. **27**(35): p. 6041.
4. O'Brien, S.G., et al., International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) treated with imatinib (IM). 2008, American Society of Hematology.
5. Cortes, J.E., et al., Final study results of the phase 3 dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) trial (DASISION, CA180-056). 2014, American Society of Hematology Washington, DC.
6. Baccarani, M., et al., European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*, 2013. **122**(6): p. 872-884.
7. Bower, H., et al., Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. 2016.
8. Steegmann, J.L., et al., European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*, 2016. **30**(8): p. 1648-1671.
9. Mahon, F.-X., et al., Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *The lancet oncology*, 2010. **11**(11): p. 1029-1035.
10. Hughes, T.P. and D.M. Ross, Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2016. **128**(1): p. 17-23.
11. Hochhaus, A., et al., Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2017. **28**(suppl_4): p. iv41-iv51.
12. Network, N.C.C., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia. 2018. 2019, V1.
13. Rea, D., et al., Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Recommendations for clinical practice from the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *Cancer*, 2018. **124**(14): p. 2956-2963.
14. Hochhaus, A., et al., European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2020. **34**(4): p. 966-984.

15. Ramaoun, M., Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques géno-identiques dans la leucémie myéloïde chronique. thèse de DESM alger, 2006.
16. Hamladji, R., Historique et état actuel de la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en Algérie. . Revue algérienne d'hématologie, 2017. **numéro 13 et 14**.
17. Djouadi, K., Evaluation du traitement par Imatinib des patients suivis pour LMC en Algérie. Etude nationale, exhaustive et restrospective sur 07 ans (2007 à 2013) A propos de 1007 cas. . Revue Algérienne d'Hématologie, 2017. **numéro 12**.
18. Harieche, F., Quantification du transcrit BCR-ABL avec Xpert BCRABL Monitor AssayXpert BCR-ABL Ultra (Cepheid). Revue Algérienne d'Hématologie, 2017. **numéro 12**.
19. Goldman, J.M. and J.V. Melo, Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(15): p. 1451-1464.
20. Hungerford, D. and P. Nowell, A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science, 1960. **132**: p. 1497-1499.
21. Rowley, J.D., A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature, 1973. **243**(5405): p. 290-293.
22. Daley, G.Q. and D. Baltimore, Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the chronic myelogenous leukemia-specific P210bcr/abl protein. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1988. **85**(23): p. 9312-9316.
23. Geary, C., The story of chronic myeloid leukaemia: Historical review. British journal of haematology, 2000. **110**(1): p. 2-11.
24. Neumann, E., A case of leukemia with bone marrow disease. Archives of Medicine 1870, 1870.
25. Tefferi, A., The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. Leukemia, 2008. **22**(1): p. 3-13.
26. Fialkow, P.J., R.J. Jacobson, and T. Papayannopoulou, Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. The American journal of medicine, 1977. **63**(1): p. 125-130.
27. Groffen, J., et al., Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell, 1984. **36**(1): p. 93-99.
28. Shtivelman, E., et al., Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. Nature, 1985. **315**(6020): p. 550-554.
29. Daley, G.Q., R.A. Van Etten, and D. Baltimore, Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. Science, 1990. **247**(4944): p. 824-830.

30. Rea, D. and J.-M. Cayuela, Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. *International Journal of Hematology*, 2018. **108**(4): p. 355-364.
31. Hehlmann, R., A. Hochhaus, and M. Baccarani, Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet*, 2007. **370**(9584): p. 342-350.
32. Djouadi K, e.a., Etude épidémiologique nationale de la LMC en Algérie : travail coopératif et multicentrique sur une période de 16 ans. A propos 1927 cas (1994 - 2009). VIIème Congrès National d'Hématologie Oran, Algeria, 2010.
33. Djouadi K, e.a., Approche épidémiologique de la leucémie myéloïde chronique : étude Algéro-Tunisienne à propos de 1195 cas sur 5 ans (2010-2014). XIIIe Congrès Maghrébin d'Hématologie. Algiers, Algeria, 2016.
34. Kantarjian, H., et al., Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2012. **119**(9): p. 1981-1987.
35. Rohrbacher, M. and J. Hasford, Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2009. **22**(3): p. 295-302.
36. Mertelsmann, R., et al., Précis d'hématologie et d'oncologie. 2011: Springer.
37. Deininger, M.W., et al., Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. *Cancer research*, 1998. **58**(3): p. 421-425.
38. Charbotel, B., B. Fervers, and J. Droz, Occupational exposures in rare cancers: A critical review of the literature. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2014. **90**(2): p. 99-134.
39. Leguay, T. and F.-X. Mahon, Leucémie myéloïde chronique. *EMC-Hématologie*, 2005. **2**(3): p. 187-205.
40. Martin, P.J., V. Najfeld, and P.J. Fialkow, B-lymphoid cell involvement in chronic myelogenous leukemia: implications for the pathogenesis of the disease. *Cancer genetics and cytogenetics*, 1982. **6**(4): p. 359-368.
41. Sébahoun, G., Hématologie clinique et biologique. 2005: Wolters Kluwer France.
42. Faderl, S., et al., The biology of chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 1999. **341**(3): p. 164-172.
43. Cayuela, J.-M. and F. Huguet, Le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2012. *Oncologie*, 2012. **14**(10-11): p. 561-568.
44. Nowell, C., The minute chromosome (Ph 1) in chronic granulocytic leukemia. *Blut: Zeitschrift für die Gesamte Blutforschung*, 1962. **8**(2): p. 65-66.
45. Heisterkamp, N., J. Groffen, and J. Stephenson, The human v-abl cellular homologue. *Journal of molecular and applied genetics*, 1983. **2**(1): p. 57.

46. Wetzler, M., et al., Subcellular localization of Bcr, Abl, and Bcr-Abl proteins in normal and leukemic cells and correlation of expression with myeloid differentiation. *The Journal of clinical investigation*, 1993. **92**(4): p. 1925-1939.
47. Bernardis, A., et al., The first intron in the human c-abl gene is at least 200 kilobases long and is a target for translocations in chronic myelogenous leukemia. *Molecular and Cellular Biology*, 1987. **7**(9): p. 3231-3236.
48. Cohen, G.B., R. Ren, and D. Baltimore, Modular binding domains in signal transduction proteins. *Cell*, 1995. **80**(2): p. 237-248.
49. Pendergast, A., et al., SH1 domain autophosphorylation of P210 BCR/ABL is required for transformation but not growth factor independence. *Molecular and cellular biology*, 1993. **13**(3): p. 1728-1736.
50. Sorel, N., et al. Treatment and molecular monitoring update in chronic myeloid leukemia management. in *Annales de biologie clinique*. 2017.
51. Hantschel, O. and G. Superti-Furga, Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinases. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2004. **5**(1): p. 33-44.
52. Yuan, Z.-M., et al., Role for c-Abl tyrosine kinase in growth arrest response to DNA damage. *Nature*, 1996. **382**(6588): p. 272-274.
53. Van Etten, R.A., Cycling, stressed-out and nervous: cellular functions of c-Abl. *Trends in cell biology*, 1999. **9**(5): p. 179-186.
54. Turhan, A., Biologie de la protéine de fusion BCR-ABL: progrès récents. *Hématologie*, 2002. **8**(1): p. 35-45.
55. Deininger, M.W., J.M. Goldman, and J.V. Melo, The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2000. **96**(10): p. 3343-3356.
56. Wetzler, M., et al., Cell cycle-related shifts in subcellular localization of BCR: association with mitotic chromosomes and with heterochromatin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995. **92**(8): p. 3488-3492.
57. Ben-Neriah, Y., et al., The chronic myelogenous leukemia-specific P210 protein is the product of the bcr/abl hybrid gene. *Science*, 1986. **233**(4760): p. 212-214.
58. Quintás-Cardama, A. and J. Cortes, Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2009. **113**(8): p. 1619-1630.
59. Melo, J.V., The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype [editorial; comment]. 1996.
60. Pignon, J. Bcr-abl translocation: diagnostic methods and clinical value. in *Annales de biologie clinique*. 1998.

61. Shepherd, P., et al., Analysis of molecular breakpoint and m-RNA transcripts in a prospective randomized trial of interferon in chronic myeloid leukaemia: no correlation with clinical features, cytogenetic response, duration of chronic phase, or survival. *British journal of haematology*, 1995. **89**(3): p. 546-554.
62. Saglio, G., et al., Consistent amounts of acute leukemia-associated P190BCR/ABL transcripts are expressed by chronic myelogenous leukemia patients at diagnosis. 1996.
63. Burmeister, T. and R. Reinhardt, A multiplex PCR for improved detection of typical and atypical BCR–ABL fusion transcripts. *Leukemia research*, 2008. **32**(4): p. 579-585.
64. Pane, F., et al., Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction)[see comments]. 1996.
65. Hochhaus, A., et al., A novel BCR-ABL fusion gene (e6a2) in a patient with Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia. 1996.
66. Lugo, T.G., et al., Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*, 1990. **247**(4946): p. 1079-1082.
67. Cilloni, D. and G. Saglio, Molecular pathways: Bcr-abl. *Clinical Cancer Research*, 2012. **18**(4): p. 930-937.
68. Ren, R., Mechanisms of BCR–ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nature Reviews Cancer*, 2005. **5**(3): p. 172-183.
69. Pasternak, G., et al., Chronic myelogenous leukemia: molecular and cellular aspects. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 1998. **124**(12): p. 643-660.
70. Amarante-Mendes, G.P., et al., Bcr-Abl exerts its antiapoptotic effect against diverse apoptotic stimuli through blockage of mitochondrial release of cytochrome C and activation of caspase-3. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 1998. **91**(5): p. 1700-1705.
71. Perrotti, D., et al., Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *The Journal of clinical investigation*, 2010. **120**(7): p. 2254-2264.
72. Cortes, J. and M.E. O'Dwyer, Clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *Hematology/oncology clinics of North America*, 2004. **18**(3): p. 671.
73. Jamieson, C.H., et al., Granulocyte–macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *New England Journal of Medicine*, 2004. **351**(7): p. 657-667.
74. Jagani, Z., et al., Proteasome Inhibition Causes Regression of Leukemia and Abrogates BCR-ABL–Induced Evasion of Apoptosis in Part through Regulation of Forkhead Tumor Suppressors. *Cancer research*, 2009. **69**(16): p. 6546-6555.
75. Ledoux, M.-P. and S. Natarajan-Ame, Leucémie myéloïde chronique: des réponses et des questions. *Médecine thérapeutique*, 2013. **19**(2): p. 128-138.

76. P, R., Diagnostic et traitement de la leucémie myéloïde chronique. *Revue du praticien*, 2005. **55:1647-1657**.
77. Baccarani, M., M. Dreyling, and E.G.W. Group, Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 2010. **21(suppl_5)**: p. v165-v167.
78. Jabbour, E. and H. Kantarjian, Chronic myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, monitoring, and management. *American journal of hematology*, 2012. **87(11)**: p. 1037-1045.
79. Baccarani, M., et al., Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 2006. **108(6)**: p. 1809-1820.
80. Eclache, V. and F. Lejeune, Détection du chromosome Philadelphie chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique: Places respectives de la cytogénétique de l'hybridation in situ en fluorescence et de l'analyse moléculaire par RT-PCR. *Revue Française des Laboratoires*, 2002. **2002(339)**: p. 27-31.
81. Marzocchi, G., et al., Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2011. **117(25)**: p. 6793-6800.
82. Sessarego, M., et al., Complex chromosome rearrangements may locate the bcr/abl fusion gene sites other than 22q11. *Haematologica*, 2000. **85(1)**: p. 35-39.
83. Luatti, S., et al., Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood*, 2012. **120(4)**: p. 761-767.
84. Schoch, C., et al., Comparison of chromosome banding analysis, interphase-and hypermetaphase-FISH, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and for follow-up in chronic myeloid leukemia: a study on 350 cases. *Leukemia*, 2002. **16(1)**: p. 53-59.
85. Amare, P., et al., Fluorescence in situ hybridization: a highly efficient technique of molecular diagnosis and predication for disease course in patients with myeloid leukemias. *Cancer genetics and cytogenetics*, 2001. **131(2)**: p. 125-134.
86. Cross, N., et al., An optimized multiplex polymerase chain reaction (PCR) for detection of BCR-ABL fusion mRNAs in haematological disorders. *Leukemia*, 1994. **8(1)**: p. 186-189.
87. Hughes, T., et al., Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*, 2006. **108(1)**: p. 28-37.

88. Branford, S., et al., Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*, 2006. **20**(11): p. 1925-1930.
89. Sokal, J.E., et al., Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. 1984.
90. Sokal, J.E., et al., Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: relevance to bone marrow transplantation. 1985.
91. Hasford, J., et al., A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1998. **90**(11): p. 850-859.
92. Gratwohl, A., et al., Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *The Lancet*, 1998. **352**(9134): p. 1087-1092.
93. Hasford, J., et al., Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2011. **118**(3): p. 686-692.
94. Pffirmann, M., et al., Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2016. **30**(1): p. 48-56.
95. Rousselot, P., et al., Mise au point sur la leucémie myéloïde chronique. *Médecine thérapeutique*, 2000. **6**(2): p. 129-40.
96. Crisan, A., et al., The impact of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis and during therapy with tyrosine kinase inhibitors in Chronic Myeloid Leukaemia. *Journal of medicine and life*, 2015. **8**(4): p. 502.
97. Fabarius, A., et al., Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*, 2011. **118**(26): p. 6760-6768.
98. Vardiman, J.W., N.L. Harris, and R.D. Brunning, The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*, 2002. **100**(7): p. 2292-2302.
99. Cazzola, M., L. Malcovati, and R. Invernizzi, Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2011. **2011**(1): p. 264-272.
100. Cortes, J.E., et al., Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long term follow-up results. *Cancer*, 1995. **75**(2): p. 464-470.
101. Verstovsek, S., et al., Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: Low levels of p230 BCR/ABL mRNA and undetectable p230 BCR/ABL protein may predict an indolent course. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2002. **94**(9): p. 2416-2425.

102. Radich, J.P., N.P. Shah, and M.J. Mauro, Integrating current treatment options for TKI-resistant chronic myeloid leukemia. *Clinical advances in hematology & oncology: H&O*, 2014. **12**(7 Suppl 13): p. 3-17, 1.
103. Tulliez, M., Traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2007. **2007**(395): p. 25-29.
104. Gaiger, A., et al., Increase of bcr-abl chimeric mRNA expression in tumor cells of patients with chronic myeloid leukemia precedes disease progression. 1995.
105. Nerli, R.B., et al., Priapism—a rare presentation in chronic myeloid leukemia: case report. *Urology case reports*, 2016. **4**: p. 8-10.
106. Goldman, J.M. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. in *Seminars in hematology*. 2010. Elsevier.
107. Hehlmann, R., et al., Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group [see comments]. 1994.
108. Guilhot, F., et al., Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *New England Journal of Medicine*, 1997. **337**(4): p. 223-229.
109. Hochhaus, A., et al., Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2009. **23**(6): p. 1054-1061.
110. Jabbour, E., et al., Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2011. **117**(13): p. 3641-3647.
111. Buchdunger, E., T. O'Reilly, and J. Wood, Pharmacology of imatinib (STI571). *European journal of cancer*, 2002. **38**: p. S28-S36.
112. Druker, B.J., et al., Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2006. **355**(23): p. 2408-2417.
113. Iqbal, N. and N. Iqbal, Imatinib: a breakthrough of targeted therapy in cancer. *Chemotherapy research and practice*, 2014. **2014**.
114. Merlin, J.-L., Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. *Lett. pharmacol*, 2008. **22**(2): p. 51-62.
115. Druker, B.J., et al., Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr–Abl positive cells. *Nature medicine*, 1996. **2**(5): p. 561-566.
116. Casassus, P., L'imatinib (Glivec®): une révolution dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). *Médecine thérapeutique*, 2005. **11**(6): p. 428-436.

117. Druker, B.J., et al., Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2001. **344**(14): p. 1031-1037.
118. Savage, D.G. and K.H. Antman, Imatinib mesylate—a new oral targeted therapy. *New England Journal of Medicine*, 2002. **346**(9): p. 683-693.
119. O'Brien, S.G., et al., Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2003. **348**(11): p. 994-1004.
120. Deininger, M., et al., International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. 2009, American Society of Hematology.
121. De Lavallade, H., et al., Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. **26**(20): p. 3358-3363.
122. Kalmanti, L., et al., Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia*, 2015. **29**(5): p. 1123-1132.
123. Béné, M., Biologie des inhibiteurs de tyrosine kinases. *Correspondances en oncologie-hématologie*, 2009. **4**(1).
124. Bardina, C., et al., Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2007. **2007**(395): p. 31-35.
125. Labussière, H., et al., Le traitement de la leucémie myéloïde chronique en 2007. *Bulletin du cancer*, 2007. **94**(10): p. 863-869.
126. Guilhot, F., et al., Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Trial. *haematologica*, 2012. **97**(5): p. 731.
127. Preudhomme, C., et al., Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2010. **363**(26): p. 2511-2521.
128. Hehlmann, R., et al., Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *Journal of clinical oncology*, 2014. **32**(5): p. 415-423.
129. Rousselot, P., et al., Personalized daily doses of imatinib by therapeutic drug monitoring increase the rates of molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia. final results of the randomized OPTIM imatinib study. 2015, American Society of Hematology Washington, DC.
130. Khoury, H.J., et al., Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias: practical considerations. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2009. **115**(7): p. 1381-1394.

131. Kantarjian, H.M., et al., Important therapeutic targets in chronic myelogenous leukemia. *Clinical Cancer Research*, 2007. **13**(4): p. 1089-1097.
132. Hochhaus, A., et al., Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*, 2007. **109**(6): p. 2303-2309.
133. Kantarjian, H., et al., Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2010. **362**(24): p. 2260-2270.
134. Jabbour, E., et al., Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*, 2014. **123**(4): p. 494-500.
135. Kantarjian, H.M., et al., Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome–positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*, 2007. **110**(10): p. 3540-3546.
136. Saglio, G., et al., Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2010. **362**(24): p. 2251-2259.
137. Larson, R., et al., Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*, 2012. **26**(10): p. 2197-2203.
138. Cortes, J., et al., Efficacy and Safety of Bosutinib (SKI-606) in Patients with Chronic Phase (CP) Ph+ Chronic Myelogenous Leukemia (CML) with Resistance or Intolerance to Imatinib. 2008, American Society of Hematology.
139. Cortes, J.E., et al., Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. **30**(28): p. 3486.
140. Cortes, J.E., et al., Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. **36**(3): p. 231.
141. Jabbour, E.J., J.E. Cortes, and H.M. Kantarjian, Resistance to tyrosine kinase inhibition therapy for chronic myelogenous leukemia: a clinical perspective and emerging treatment options. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2013. **13**(5): p. 515-529.
142. Cortes, J.E., et al., A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome–positive leukemias. *New England Journal of Medicine*, 2013. **369**(19): p. 1783-1796.
143. Lipton, J.H., et al., Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2016. **17**(5): p. 612-621.
144. Islamagic, E., et al., The efficacy of generic imatinib as first-and second-line therapy: 3-year follow-up of patients with chronic myeloid leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2017. **17**(4): p. 238-240.

145. Malkan, U.Y., et al., Generic imatinib mesylate is as effective as original Glivec in the clinical management of CML. 2015.
146. Schoepfer, J., et al., Discovery of asciminib (ABL001), an allosteric inhibitor of the tyrosine kinase activity of BCR-ABL1. 2018, ACS Publications.
147. Hughes, T.P., et al., Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *New England Journal of Medicine*, 2019. **381**(24): p. 2315-2326.
148. Palandri, F., et al., The response to imatinib and interferon- α is more rapid than the response to imatinib alone: a retrospective analysis of 495 Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase. *haematologica*, 2010. **95**(8): p. 1415.
149. Hjorth-Hansen, H., et al., Safety and efficacy of the combination of pegylated interferon- α 2b and dasatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia patients. *Leukemia*, 2016. **30**(9): p. 1853-1860.
150. Nicolini, F.E., et al., Nilotinib and peginterferon alfa-2a for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia (NiloPeg): a multicentre, non-randomised, open-label phase 2 study. *The Lancet Haematology*, 2015. **2**(1): p. e37-e46.
151. Nicolini, F., et al., Nilotinib versus nilotinib combined to pegylated-interferon alfa 2a in first-line chronic phase CML patients. Updated interim analysis of a phase III trial, the PETALS study. EHA, 2018.
152. Yeung, D.T., et al., Combination of nilotinib and pegylated interferon Alfa-2b results in high molecular response rates in chronic phase CML: interim results of the ALLG CML 11 pinnacle study. 2018, American Society of Hematology Washington, DC.
153. Rousselot, P., et al., Pioglitazone together with imatinib in chronic myeloid leukemia: A proof of concept study. *Cancer*, 2017. **123**(10): p. 1791-1799.
154. Cortes, J.E., et al., Subcutaneous omacetaxine mepesuccinate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors including imatinib. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2013. **13**(5): p. 584-591.
155. Brück, O., et al., Immune cell contexture in the bone marrow tumor microenvironment impacts therapy response in CML. *Leukemia*, 2018. **32**(7): p. 1643-1656.
156. Apperley, J., Issues of imatinib and pregnancy outcome. *Journal of the National Comprehensive cancer Network*, 2009. **7**(10): p. 1050-1058.
157. Cortes, J.E., et al., Pregnancy outcomes in patients treated with bosutinib. *International Journal of Hematologic Oncology*, 2020. **9**(2): p. IJH26.
158. Nicolini, F.-E., et al., CML patients show sperm alterations at diagnosis that are not improved with imatinib treatment. *Leukemia research*, 2016. **48**: p. 80-83.

159. Carlier, P., et al., Pregnancy outcome among partners of male patients receiving imatinib, dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: reports collected by the French network pharmacovigilance centers. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2017. **295**(2): p. 269-271.
160. Abruzzese, E., et al., GIMEMA registry of conception/pregnancy in adult patients diagnosed with chronic myeloid leukemia (CML) treated with tyrosine kinase inhibitors (TKIs). 2014, American Society of Hematology Washington, DC.
161. Lasica, M., et al., The effect of tyrosine kinase inhibitor interruption and interferon use on pregnancy outcomes and long-term disease control in chronic myeloid leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 2019.
162. James, A.H., L.R. Brancazio, and T. Price, Aspirin and reproductive outcomes. *Obstetrical & gynecological survey*, 2008. **63**(1): p. 49-57.
163. Chelysheva, E. and A. Turkina, Risks and challenges of CML management during pregnancy: looking for a balanced decision. *European journal of haematology*, 2019. **102**(4): p. 378-379.
164. Chelysheva, E., et al., Breastfeeding in patients with chronic myeloid leukaemia: case series with measurements of drug concentrations in maternal milk and literature review. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 2018. **10**(1).
165. Kuroiwa, M., et al., Interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *American journal of hematology*, 1998. **59**(1): p. 101-102.
166. Burchert, A., et al., Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol*, 2007. **28**.
167. Cross, N., et al., Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2012. **26**(10): p. 2172-2175.
168. Hochhaus, A., et al., Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2017. **28**: p. iv41-iv51.
169. Preudhomme, C., et al., Management of positive Philadelphia chromosome leukemia with ABL point mutations: recommendations from the FI-LMC group. *Hématologie*, 2010. **16**(1): p. 65-79.
170. Hughes, T.P., et al., Incidence, outcomes, and risk factors of pleural effusion in patients receiving dasatinib therapy for Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Haematologica*, 2019. **104**(1): p. 93.
171. Montani, D., et al., Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*, 2012. **125**(17): p. 2128-2137.
172. Hochhaus, A., et al., Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*, 2016. **30**(5): p. 1044-1054.

173. Cortes, J.E., et al., Effects of bosutinib treatment on renal function in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2017. **17**(10): p. 684-695. e6.
174. Cortes, J.E., et al., Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*, 2018. **132**(4): p. 393-404.
175. Palani, R., D. Milojkovic, and J.F. Apperley, Managing pregnancy in chronic myeloid leukemia. *Chronic Myeloid Leukemia*, 2016: p. 161-175.
176. Preudhomme, C., et al., Recommandations du groupe FI-LMC pour la prise en charge des patients présentant des mutations du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL dans les hémopathies malignes à chromosome Philadelphia. *Hématologie*, 2010. **16**(1): p. 65-79.
177. Apperley, J.F., Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *The lancet oncology*, 2007. **8**(11): p. 1018-1029.
178. Gorre, M.E., et al., Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science*, 2001. **293**(5531): p. 876-880.
179. Azam, M., R.R. Latek, and G.Q. Daley, Mechanisms of autoinhibition and STI-571/imatinib resistance revealed by mutagenesis of BCR-ABL. *Cell*, 2003. **112**(6): p. 831-843.
180. Sanger, F., S. Nicklen, and A.R. Coulson, DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the national academy of sciences*, 1977. **74**(12): p. 5463-5467.
181. Lipton, J., et al., Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia research*, 2015. **39**(1): p. 58-64.
182. Hughes, T.P., et al., Long-term outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase receiving frontline nilotinib versus imatinib: ENESTnd 10-year analysis. 2019, American Society of Hematology Washington, DC.
183. Cortes, J.E., et al., Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(20): p. 2333.
184. Sanford, D., et al., Patient preferences for stopping tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Current Oncology*, 2014. **21**(2): p. e241.
185. Ibrahim, A.R., et al., Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2011. **117**(14): p. 3733-3736.
186. Astrugue, C., et al., Analyse de l'impact budgétaire de l'arrêt des inhibiteurs de la tyrosine kinase chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique en rémission moléculaire profonde et durable. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 2018. **66**: p. S140.

187. Lee, M.-S., et al., Detection of minimal residual disease by polymerase chain reaction in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia following interferon therapy. *Blood*, 1992. **79**(8): p. 1920-1923.
188. Mahon, F., et al., Follow-up of complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia after cessation of interferon alfa. *Journal of clinical oncology*, 2002. **20**(1): p. 214-220.
189. Cortes, J., S. O'Brien, and H. Kantarjian, Discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular response. *Blood*, 2004. **104**(7): p. 2204-2205.
190. Rousselot, P., et al., Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*, 2007. **109**(1): p. 58-60.
191. Etienne, G., et al., Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. **35**(3): p. 298-305.
192. Ross, D.M., et al., Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*, 2013. **122**(4): p. 515-522.
193. Rousselot, P., et al., Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *Journal of clinical oncology*, 2014. **32**(5): p. 424-430.
194. Mahon, F.-X., et al., Preliminary report of the STIM2 study: a multicenter stop imatinib trial for chronic phase chronic myeloid leukemia de novo patients on imatinib. 2013, American Society of Hematology Washington, DC.
195. Lee, S.-E., et al., Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study. *Haematologica*, 2016. **101**(6): p. 717.
196. Saussele, S., et al., Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *The Lancet Oncology*, 2018. **19**(6): p. 747-757.
197. Thielen, N., et al., Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid leukaemia patients in sustained complete molecular response: A randomised trial of the Dutch–Belgian Cooperative Trial for Haemato-Oncology (HOVON). *European journal of cancer*, 2013. **49**(15): p. 3242-3246.
198. Mori, S., et al., Age and d PCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: The ISAV study. *American journal of hematology*, 2015. **90**(10): p. 910-914.
199. Takahashi, N., et al., Deeper molecular response is a predictive factor for treatment-free remission after imatinib discontinuation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: the JALSG-STIM213 study. *International journal of hematology*, 2018. **107**(2): p. 185-193.

200. Hughes, T.P., et al., Treatment-free remission (TFR) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with second-line nilotinib (NIL): First results from the ENESTop study. 2016, American Society of Clinical Oncology.
201. Ross, D.M., et al., Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2018. **144**(5): p. 945-954.
202. Takahashi, N., et al., Treatment-free remission after two-year consolidation therapy with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia: STAT2 trial in Japan. *Haematologica*, 2018. **103**(11): p. 1835.
203. Shah, N.P., et al., Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leukemia & lymphoma*, 2020. **61**(3): p. 650-659.
204. Kumagai, T., et al., Discontinuation of dasatinib after deep molecular response for over 2 years in patients with chronic myelogenous leukemia and the unique profiles of lymphocyte subsets for successful discontinuation: a prospective, multicenter Japanese trial (D-STOP Trial). 2016, American Society of Hematology Washington, DC.
205. Rousselot, P., et al. Attempt to early discontinue dasatinib first line in chronic phase CML patients in early molecular response and included in the prospective OPTIM-dasatinib trial. in *Haematologica*. 2015. FERRATA STORTI FOUNDATION VIA GIUSEPPE BELLI 4, 27100 PAVIA, ITALY.
206. Imagawa, J., et al., Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial. *The Lancet Haematology*, 2015. **2**(12): p. e528-e535.
207. Okada, M., et al., Final 3-year results of the dasatinib discontinuation trial in patients with chronic myeloid leukemia who received dasatinib as a second-line treatment. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2018. **18**(5): p. 353-360. e1.
208. Clark, R., et al., Initial reduction of therapy prior to complete treatment discontinuation in chronic myeloid leukaemia: final results of the British DESTINY Study. *Lancet Haematol*, 2019. **6**(7): p. e375-e383.
209. Legros, L., et al., Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer*, 2017. **123**(22): p. 4403-4410.
210. Kim, D.D.H., et al., The Canadian Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation Trial with Imatinib Discontinuation As a First Attempt and with Dasatinib Discontinuation As a Second Attempt of Treatment-Free Remission: Results of 4 Years of Follow-up. 2019, American Society of Hematology Washington, DC.
211. Campiotti, L., et al., Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: a systematic review and a meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 2017. **77**: p. 48-56.

212. Graham, S.M., et al., Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2002. **99**(1): p. 319-325.
213. Jørgensen, H.G., et al., Nilotinib exerts equipotent antiproliferative effects to imatinib and does not induce apoptosis in CD34+ CML cells. *Blood*, 2007. **109**(9): p. 4016-4019.
214. Chomel, J.-C., et al., Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients with sustained undetectable molecular residual disease. *Blood*, 2011. **118**(13): p. 3657-3660.
215. Chomel, J.C., et al., Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients in deep molecular response induced by tyrosine kinase inhibitors and the impact of therapy discontinuation. *Oncotarget*, 2016. **7**(23): p. 35293.
216. Rea, D., et al., Natural killer-cell counts are associated with molecular relapse-free survival after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia: the IMMUNOSTIM study. *Haematologica*, 2017. **102**(8): p. 1368.
217. Deininger, M.W., et al., Chronic myeloid leukemia, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2020. **18**(10): p. 1385-1415.
218. Shanmuganathan, N., et al., Modeling the safe minimum frequency of molecular monitoring for CML patients attempting treatment-free remission. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2019. **134**(1): p. 85-89.
219. Richter, J., et al., Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? *Journal of Clinical Oncology*, 2014. **32**(25): p. 2821-2823.
220. Saussele, S., et al., Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(6): p. 747-757.
221. al, A.N.e., Résultats à 12 ans du traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 1ère phase chronique par l'Imatinib 400 mg (Imatib*). *Revue Algérienne d'Hématologie*, 2017. **N° 13-14**, .
222. Oken, M.M., et al., Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 1982. **5**(6): p. 649-656.

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1

2016 WHO classification of myeloid neoplasms [1]

Myeloproliferative neoplasms (MPN)

- Chronic myeloid leukemia (CML), BCR-ABL11
- Chronic neutrophilic leukemia (CNL)
- Polycythemia vera (PV)
- Primary myelofibrosis (PMF)
 - ✓ PMF, prefibrotic/early stage
 - ✓ PMF, overt fibrotic stage
- Essential thrombocythemia (ET)
- Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)
- MPN, unclassifiable

Mastocytosis

Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1, or with PCM1-JAK2

- Myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFRA rearrangement
- Myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFRB rearrangement
- Myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement
- Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2

Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)

- Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)
 - Atypical chronic myeloid leukemia (aCML), BCR-ABL12
 - Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)
 - MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T)
 - MDS/MPN, unclassifiable
-

ANNEXE 2

Indice de Performance (Performans status) selon l'OMS – ECOG [222]

Score	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair
5	Dead

Traduction

Score	Description
0	Entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités pré-morbides sans restriction.
1	Restreint dans ses activités physiques, mais ambulateur et capable d'effectuer des activités légères ou sédentaires, par ex : travaux ménagers légers ou tâches administratives
2	Ambulateur et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% de la journée
3	Capable de soins limités, alité ou au fauteuil > 50% de la journée
4	Complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de lui. Totalement confiné au lit ou au fauteuil
5	Mort

ANNEXE 3

Calcul du risque relatif du patient atteint de LMC en utilisant les données cliniques et hématologiques avant le traitement en fonction des différents scores pronostiques

score	calcul	interprétation
Sokal [89]	Indice = $[0,116 (\text{âge} - 43,4) + 0,0345 (\text{rate} - 7,51) + 0,188x [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,563] + 0,0887x (\text{blastés} - 2,10)]$	Risque faible < 0,80 Risque intermédiaire : 0,80 - 1,2 Risque élevé > 1,2
Hasford ou Euroscore [91]	Indice = $[(0,666x \text{âge}) + (0,042 x \text{rate}) + (0,0584 x \text{blastés}) + (0,0413 \text{éosinophiles}) + (0,2039 x \text{basophiles}) + (1,0956 x \text{plaquettes})] x 1000$	Risque faible ≤ 780 Risque intermédiaire : 781 – 1480 Risque élevé > 1480
EUTOS [93]	Indice = $\text{rate} x 4 + \text{basophiles} x 7$	Risque faible ≤ 87 Haut risque : indice > 87
ELTS [94]	Indice = $(0,0025 x (\text{âge}/10)^3) + (0,0615 x \text{rate}) + (0,1052 x \text{blastés}) + (0,4104 x (\text{plaquettes}/1000)^{-0,5})$	Risque faible $\leq 1,5680$ Risque intermédiaire : 1,5860 – 2,2185 Risque élevé > 2,2185

- La taille de la rate : en cm sous le rebord costal
- Age : en années
- Blastés, basophiles et éosinophiles : en pourcentage
- Plaquettes : en G/L

ANNEXE 4

Grades de toxicité selon l'OMS [222]

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hématologique					
Hémoglobine g/dl	> 11	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	< 6,5
Leucocytes (G/l)	> 4	3,0-3,9	2,0-2,9	1, 0-1.9	< 1
Poly, neutrophiles (G/l)	> 2	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0, 5
Plaquettes (G/l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Importante
Gastro intestinale					
Bilirubine	<1,25 x N	1,26-2.5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	>10 x N
Transaminases	<1,25 x N	1,26-2.5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	>10 x N
Phosphatases alcalines	<1,25 x N	1,26-2.5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	>10 x N
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées, vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhées	Aucune	Passagère < 2 jours	Tolérable > 2 jours	Intolérable requérant un traitement	Déshydratation / diarrhée hémorragique
Constipation	Aucune	Minime	Modérée	Sub occlusion	Occlusion
Neurologique					
Etat de Conscience	Vigile	Assouplissements	Somnolence < 50% des heures d'éveil	Somnolence >50% des heures d'éveil	Coma
Périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralysie
Douleur	Absence	légère	Modérée	Sévère	Intolérable
Urinaire					
Urée ou créatinine	< 1,25 x N	1,26- 2,5 x N	2,6-5 x N	5,1 -10 x N	>10 x N
Hématurie	Absence	Microscopique	macroscopique	caillot	Anurie

Protéinurie	Absence	1+ ou < 0,3 g/l	2- 3 + ou 3-10 g/l	4+ ou >10g/l	Syndrome néphrotique
Pulmonaire	Absence	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
Réaction allergique	Absence	œdème	Bronchospasme n'appelant pas la réanimation	Bronchospasme appelant la réanimation	Choc anaphylactique
Fièvre médicamenteuse	absence	<38°C	38°C-40°C	>40°C	Fièvre avec hypotension
Cardiaque	Absence	Asymptomatique nécessitant pas de traitement	Récurent ou persistant ne nécessitant pas de traitement	Nécessite un traitement	Sévère (infarctus), insuffisance cardiaque sévère
Infectieuse	Absence	mineure	modérée	majeur	Choc septique
Cutanée	absence	érythème	Desquamation, vésicules, prurit	Suintement, desquamation, ulcérations	Dermite exfoliative, nécrose appelant exérèse

ANNEXE 5

Évolution des recommandations ELN du traitement de la LMC

Line / time	2006	2009	2013	2020
1 st line	Imatinib 400	Imatinib 400	Imatinib 400 Nilotinib 300X2 Dasatinib 100X1	Imatinib 400 Imatinib generics Nilotinib 300X2 Dasatinib 100X1 Bosotunib 400X1
2nd line	Allo-SCT	Nilotinib Dasatinib	Imatinib 400X2 Nilotinib 400X2 Dasatinib 100X1 Bosutinib 500X1	Imatinib 400X2 Nilotinib 400X2 Dasatinib 100X1 Bosutinib 500X1
3rd line	Palliation	Allo-SCT Palliation	TKI not used on 1st or 2nd line Ponatinib (T315I) Allo-SCT	TKI not used on 1st or 2nd line Ponatinib (T315I) Allo-SCT
Competitors	Allo-SCT INF- α	None	ITK + INF α	ITK + INF α ABL001 New drug classes
Goals	CCyR	CCyR, MMR	EMR, CMR	EMR, DMR, TFR

SCT : stem cell transplantation, CCyR : complete cytogenetic response, MMR : major molecular response, CMR : complete molecular response, EMR : early molecular response, DMR : deep molecular response, TFR : treatment free remission

ANNEXE 6

Définition des réponses selon l'ELN 2020 (à l'ère de la TFR) [14]

	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	≤10%	>10%	>10% if confirmed within 1–3 months
6 months	≤1%	>1–10%	>10%
12 months	≤0.1%	>0.1–1%	>1%
Any time	≤0.1%	>0.1–1%, loss of ≤0.1% (MMR) ^a	>1%, resistance mutations, high-risk ACA

For patients aiming at TFR, the optimal response (at any time) is BCR-ABL1 ≤0.01% (MR⁴).

A change of treatment may be considered if MMR is not reached by 36–48 months.

NA not applicable, ACA additional chromosome abnormalities in Ph⁺ cells, ELTS EUTOS long term survival score.

^aLoss of MMR (BCR-ABL1 >0.1%) indicates failure after TFR

ANNEXE 7

Définition des réponses selon le NCCN 2020 (à l'ère de la TFR) [217]

EARLY TREATMENT RESPONSE MILESTONES^{i,j}

<i>BCR-ABL1</i> (IS)	3 months	6 months	12 months ^k
>10% ^l	YELLOW	RED	
>1%–10%	GREEN		YELLOW
>0.1%–1%	GREEN		LIGHT GREEN
≤0.1%	GREEN		

COLOR	CONCERN	CLINICAL CONSIDERATIONS	RECOMMENDATIONS
RED	TKI-resistant disease	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient compliance and drug interactions Consider mutational analysis 	Switch to alternate TKI (CML-5) and evaluate for allogeneic HCT
YELLOW	Possible TKI resistance	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient compliance and drug interactions Consider mutational analysis Consider bone marrow cytogenetic analysis to assess for MCyR at 3 mo or CCyR at 12 mo 	Switch to alternate TKI (CML-5) or Continue same TKI (other than imatinib) (CML-G) ^m or Increase imatinib dose to a max of 800 mg and Consider evaluation for allogeneic HCT
LIGHT GREEN	TKI-sensitive disease	<ul style="list-style-type: none"> If treatment goal is long-term survival: >0.1%–1% optimal If treatment goal is treatment-free remission: ≤0.1% optimal 	<ul style="list-style-type: none"> If optimal: continue same TKI If not optimal: shared decision-making with patient^{n,o}
GREEN	TKI-sensitive disease	<ul style="list-style-type: none"> Monitor response (CML-D) and side effects 	Continue same TKI (CML-G) ^p

ANNEXE 8

Fiche technique de l'étude

FICHE DE RENSEIGNEMENTS

no tel +++:.....

Nom : Prénoms : Age au diagnostic : Sexe :
 Origine : Comorbidité : Profession :
 Circonstances de découverte :
 Examen clinique initial : PS (ECOG)=..., signes généraux : oui/non, asthénie : oui/non, SPM= oui/non
 DS=.....cm. HPM : oui/non Autres :
 FNS: GB=G/L. Hb=...g/dl. PLT=.....G/L. FSP : Myéloblastes=...%. Myélémie=.....%. Basophiles=...%.
 Myélogramme au diagnostic : fait/non fait si fait résultat : Myéloblastes :%.
 Moyen diagnostique: Cytologie/Caryotype/FISH/RT-PCR Date de diagnostic :
 Si le caryotype est fait : ACA = oui/non , si la PCR est faite : type de transcrit = majeur/mineur/NP
 Score pronostique: Sokal : EUTOS : ELTS:.....
 Bilan pré-thérapeutique : glycémie :urée/créat : TGO/TGP :BT/PA :autre :
 Traitement par Hydréa : oui/ non Dose : Autres traitements :
 Date de début de traitement par Imatinib :Surveillance de la réponse sous traitement:

Date	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois					
RH									
RC									
RM									

Durée de traitement par imatinib (minimum 3 ans) :Durée de la DMR (minimum 2 ans) :
 Intolérance clinique avant l'arrêt du traitement : oui / non
 -Si oui : Type d'intolérance :grade (OMS):.....
 Intolérance biologique avant l'arrêt du traitement :
 -Toxicité hématologique (FNS) : oui / non, si oui grade :Type : anémie/ neutropénie/thrombopénie
 -Toxicité hépatique oui / non si oui grade (OMS):
 -Toxicité rénale oui / non si oui grade (OMS):
 Date de l'arrêt du traitement :Surveillance de la RM après l'arrêt du traitement :

Mois	1	2	3	4	5	6	8	10	12	15	18	21	24
RM													

Date de reprise de traitement (si perte de RMM):.....Surveillance de la RM après la reprise du traitement :

Mois	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
RM										

Perte de la RHC : oui / non Perte de la RCyC : oui / non Progression (accélération/acutisation) : oui / non
 Syndrome de sevrage : douleurs musculo-squelettiques ou articulaires= oui/non (si oui prescrire AINS)
 Devenir : vivant/décédé/ perdu de vue si décès, cause :Date des dernières nouvelles :

Abréviations:

RH=réponse hématologique, RC=réponse cytogénétique, RM=réponse moléculaire, RMM=réponse moléculaire majeure
 RMM=ratio≤0,1. RM4= 0,0032≤ratio≤0,01. RM4.5= 0,001≤ratio≤0,0032. RM5= ratio≤0,001
 DMR=réponse moléculaire profonde (RM4 ou RM4.5ou RM5), la RM est évaluée par l'appareil GeneXpert Dx system

ANNEXE 9

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Moi, Mr, Mmesoussigné, déclare que je consens à participer à l'étude :« Arrêt de l'imatinib et suivi moléculaire dans la leucémie myéloïde chronique » dont le projet a été approuvé par la commission chargée des thèses du comité scientifique du département de médecine de la faculté de médecine de Constantine sous le N°81/CS/2018 et qui sera mené par le Dr LAMARA Djafer, maitre-assistant en hématolog à l'hôpital militaire de Constantine sous la direction du Pr SAIDI Mahdia chef de service hématologie au CLCC Batna.

J'ai par ailleurs pris connaissance de toutes les informations portant sur son objectif, sa méthode et sa durée, m'informant notamment du fait que :

- mes coordonnées seront traitées de manière confidentielle
- je peux demander à tout moment un complément d'information sur l'étude
- je peux quitter l'étude à tout moment
- je recevrai une copie du présent document, portant le nom et les coordonnées des responsables de la recherche.

Après avoir discuté librement et obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte de participer à cette étude.

Participant :

-Nom :

-Prénoms :

-N° de tél :

-Signature :

Fait en double exemplaire, à :le :